H34

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean FAGUET

Né à Clion (Indre), le 8 septembre 1902

ACTION SUR LE CŒUR

des

Glucosides de l'Adonis Vernalis

Président : M. BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

LAKE LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean FAGUET

Né à Clion (Indre). le 8 septembre 1902

ACTION SUR LE CŒUR

des

Glucosides de l'Adonis Vernalis

Président : M. BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—

1928

LE DOYEN. . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie medicale.
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL . .	Pathologie médicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON. . .	Physique.
DONZELOT . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentle
GATELLIER .	Pathologie chirurgicale.
GIROUD . . .	Histologie.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.

MM.	
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX. . .	Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale
MERCIER (F.)	Pharmacologie.
METZGER . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
OBERLING. .	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils. .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VELTER. . . .	Ophtalmologie.
VERNE. . . .	Histologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.
GUENIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. .	Parasitologie.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.
ZIMMERN. . .	Physique.
N.	Pathologie médicale.

72174

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Témoignage de profonde affection et de reconnaissance infinie

MEIS ET AMICIS

J. Faguet

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

En remerciement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre thèse.
Gage de profond respect.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES
DE L'HOPITAL DE VERSAILLES

A Monsieur le Docteur MAURICE HEPP

Qui nous a toujours témoigné la plus affectueuse bienveillance pendant notre internat dans son service.

Témoignage de respectueux dévouement et de reconnaissance pour l'enseignement clinique qu'il nous a prodigué.

A Monsieur le Docteur RÉMILLY

Respectueux hommage de reconnaissance pour la sympathie dont il nous a toujours honoré. Affectueux souvenir.

A Monsieur le Docteur LUTEMBACHER

Qui nous a accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance.
Gage de respectueuse reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a porté, et pour les conseils éclairés qu'il nous a prodigués au cours de notre travail.

A MM. les Docteurs
L.-J. MERCIER et F. MERCIER

Aux travaux desquels nous avons largement emprunté pour la rédaction de notre thèse.
Hommage respectueux.

ACTION SUR LE CŒUR

DES

Glucosides de l'Adonis Vernalis

HISTORIQUE

L'usage de l'*Adonis Vernalis* n'est pas un fait nouveau en thérapeutique. D'après Clusius, la racine d'Adonis ne serait autre que l'Ellébore d'Hippocrate, dont Lucien recommandait vivement l'emploi aux politiciens de son temps.

Comme la plupart des Renonculacées, les Adonis possèdent à l'état frais des propriétés âcres, irritantes, caustiques et même vésicantes qui disparaissent en partie par la dessication (L.-J. Mercier et F. Mercier). Au Cap de Bonne-Espérance disent Mérat et Delens, l'*Adonis Capensis* tient lieu de cantharide d'où le nom *A. Vesicatoria* donné par Linné fils ; en Afrique les feuilles d' *A. gracilis* sont utilisées comme vésicantes ; dans les montagnes de l'Aveyron selon Julliard, la plante écrasée sert à former des vésicatoires. D'après Pallas, l'*A. Vernalis* est utilisé comme abortif en Sibérie. Parkinson lui a attribué des vertus lithontriptiques et plusieurs

auteurs lui ont reconnu des propriétés sudorifiques, purgatives, antigoutteuses.

Les premières recherches scientifiques sur l'*A. Vernalis* remontent à une cinquantaine d'années.

Linderos, de Leipzig, en 1876, étudiant la constitution chimique des feuilles sèches, y décèle la présence d'une forte proportion d'acide aconitique. Mais ses recherches furent infructueuses quant à la découverte du véritable principe actif de l'Adonis.

Bubnow, le premier, au laboratoire de Botkin, de Saint-Pétersbourg, fit des expériences pour établir l'action physiologique de la drogue.

Il constate qu'elle agissait dans le même sens que la digitale en régularisant le rythme du cœur et en augmentant son énergie et plus particulièrement :

1° Qu'une faible dose d'Adonis administrée en infusion ralentit le pouls qui redevient normal et régulier lorsque la drogue a cessé d'agir ;

2° Qu'à doses plus élevées, ce ralentissement du pouls s'exagère sans toutefois amener la mort de l'animal ;

3° Que l'injection intraveineuse d'une très forte dose d'Adonis produit une forte accélération du pouls au cours de laquelle la mort peut survenir subitement.

Cet expérimentateur entrevit également l'action diurétique de l'Adonis et la rareté des phénomènes d'accumulation à la suite de son emploi.

En 1882, Vincenzo Cervello, isola de l'Adonis un

produit glycosidique auquel il donna le nom d'Adonidine qu'il dit comparable à la digitaline sur tous les points et dont il entreprit l'étude pharmacodynamique.

Il constate que la dose minima capable de provoquer l'arrêt du cœur de la grenouille en 40 minutes était de 0 gr. 00015 (son adonidine correspondait ainsi à environ 200.000 unités grenouille). Avant que la mort ne survienne, il se produisait une période d'arythmie pendant laquelle « il manquait, dit-il, un mouvement de diastole, pour 3 systoles ». La toxicité pour le lapin était d'environ 1 milligramme par kilos. L'injection de cette dose provoquait une forte augmentation de la pression sanguine qui passait de 96 mm. à 192 mm. de HG ; du ralentissement, puis une forte accélération du pouls qui devenait incomptable.

Pour le chien, la toxicité était la même. On constatait également une forte augmentation de la pression (de 54 mm. à 152 mm.) pas de ralentissement du pouls, mais d'emblée une accélération considérable et la mort en 10 minutes (il s'agissait évidemment là d'une dose hypertoxique, l'animal aurait succombé sans doute, mais au bout d'un temps plus long à la suite d'une dose inférieure (L. J. Mercier et F. Mercier).

En 1883, Bubnow publia un second mémoire dans lequel il confirma l'analogie de plus en plus étroite qui existait selon lui entre l'Adonis et la digitale.

L'*A. Vernalis* fut alors l'objet d'une grande dis-

cussion à la Société de Médecine de Berlin, à laquelle prirent part Altmann, Lublinski, Michaelis, Leyden. En 1885, Jehan Mordagne fit également des recherches sur la constitution chimique de l'*A. Vernalis*.

Il prépara une adonidine différant sensiblement de celle de Cervello par sa toxicité (35.000 unités grenouille seulement au gramme).

Vers la même époque de nombreux travaux enrichirent la littérature sur l'Adonis et l'adonidine.

En 1884, Lesage, à la Société de Biologie, le plaçait au rang des médicaments cardiaques. A la même séance, Rasetti montrait que l'adonidine de Cervello était un produit complexe.

Collin en 1884 reprit les expériences de Cervello ; mais alors que ce dernier avait obtenu l'arrêt du cœur de la grenouille avec 0 mgr. 15 d'adonidine, Collin prétendit qu'il lui en avait fallu 15 milligrammes [il y eut certainement là, de la part de cet auteur, une erreur dans le rapport qu'il fit des travaux de Cervello, erreur d'ailleurs renouvelée puisque certains auteurs plus récents ont dit que l'adonidine de Mordagne était trois fois plus toxique que celle de Cervello (L. J. Mercier et F. Mercier)].

En 1885, à l'instigation du Professeur Desplat, Durand fit sur l'emploi de l'Adonis une thèse de médecine présentée et discutée par Julliard le 9 décembre 1885 à la Société médico-pratique.

Durand décrivait trois phases dans l'action de l'adonidine :

Première phase. — Ralentissement des battements du cœur, élévation de la tension.

Deuxième phase. — Accélération ; la T. A. restant élevée.

Troisième phase. — Persistance de l'accélération avec abaissement de la T. A.

Le 23 décembre 1885, le Professeur Huchard fit à la Société de thérapeutique une importante communication sur l'Adonis, l'adonidine, et leur emploi et rapporta cinq observations cliniques. Pour lui l'adonidine était un médicament cardiaque dont l'effet le plus net consistait en une augmentation notable de la T. A. Il considérait l'Adonis comme différant par son action de la digitale et inférieur à cette drogue par ses effets.

Dans son ouvrage de thérapeutique clinique en 1909, Huchard rappelant ses expériences antérieures et s'inspirant d'Oliver affirma que l'adonidine n'exerçait aucune action sur les vaisseaux, ni contraction, ni dilatation. Il nia aussi son action diurétique considérant que Hare, Marfori, Cervello, avaient eu tort de prétendre que cette substance possédait une action analogue à celle de la digitale.

En 1886, Van Reuterghem donna le résultat d'expériences entreprises avec l'adonidine sur lui-même. La même année, Cervello reprenant l'étude de l'Adonis publia quelques observations cliniques sur cette drogue et constate que l'*A. Cupaniana*, qui croît en Sicile avait des propriétés identiques à celles de l'*A. Vernalis*. Vers la même époque, les

recherches des Anglais Wilson et Hare les amenèrent à des conclusions un peu différentes de celles de Huchard. De même pour l'Italien Marfori qui expérimente avec l'*A. Aestivalis*.

En 1888, Jean Guirlet, de Nancy, consacra sa thèse inaugurale à l'étude physiologique et thérapeutique de l'adonidine. Il étudia l'action physiologique de l'Adonis d'abord sur les animaux à sang froid puis sur les animaux à sang chaud. Il donna en outre 26 observations de malades auxquels il administra environ 2 centigrammes d'adonidine par jour. Ses conclusions sont les suivantes :

« L'Adonis et l'adonidine ont une action physiologique analogue à celle de la digitale et de la digitaline ». Ces médicaments produisent :

a) l'excitation passagère du système nerveux accélérateur du cœur :

b) l'excitation du système nerveux modérateur.

c) peut-être une action modératrice sur la fibre cardiaque elle-même ; ceci se traduisant par :

1° La diminution des dimensions du cœur ;

2° Le renforcement de la contraction cardiaque démontrée par l'augmentation du choc de la pointe et l'accentuation des bruits normaux ou pathologiques ;

3° Le ralentissement et la régularisation des battements du cœur ;

4° Le ralentissement et la régularisotion du pouls, la T. A. étant augmentée ;

5° Une diurèse abondante due, non à une action

primitive sur le rein, mais au rétablissement de la circulation et une diminution correspondante de la densité des urines ;

6° La disparition des stases périphériques et viscérales ; dès que les stases ont disparu, l'action diurétique cesse ;

7° Un ralentissement et une augmentation d'amplitude de la respiration due, d'une part à une action sur la circulation pulmonaire et d'autre part à une action primitive sur le système nerveux analogue à celle produite sur le cœur ;

8° Quelquefois des nausées et des vomissements ;

9° Jamais de phénomènes d'accumulation.

Bechterew, en 1894, préconise l'emploi de l'*A. Vernalis* dans l'épilepsie. A partir de ce moment, la drogue sembla tomber dans l'oubli et ce ne fut qu'en 1900 que l'étude de ce médicament se poursuivit avec les travaux de Stern, de Darmstadt. Stern prétendit que bien que l'adonidine agisse d'une manière générale comme la digitale, elle lui est souvent supérieure dans les cas où la digitale ne peut être maniée qu'avec une extrême prudence, dans la dégénérescence graisseuse du cœur, dans la péricardite, certains cas d'athérome et certaines affections rénales.

En 1902, Liebreich étudiant l'Adonis conclut que cette drogue se rapprochait beaucoup plus, par son action, de la scille, que de la digitale, opinion qui sera soutenue de nouveau par Chevallier en 1912.

En 1905, Mutterer publia une note sur le traite-

ment des maladies du cœur par l'*A. Vernalis* pour remplacer la digitalothérapie.

La thèse de Biau, en 1907, est plus complète au point de vue pharmacodynamique. Voici ses conclusions :

a) *Action sur la circulation* :

1° L'adonidine augmente la T. A. en stimulant les centres vaso-moteurs et en augmentant la force cardiaque ;

2° A doses moyennes, elle augmente la fréquence du pouls ; à doses toxiques, elle ralentit d'abord le cœur, puis accélère secondairement le pouls en déprimant les nerfs inhibiteurs et stimulant l'appareil accélérateur ;

3° L'adonidine n'a pas d'action sur le système nerveux à moins d'être administrée à doses toxiques.

b) *Action sur la sécrétion urinaire.* — Nulle sur l'animal sain.

c) *Action sur la respiration.* — Le nombre des inspirations diminue de moitié environ chez le lapin après injection de 2 milligrammes d'adonidine.

D'après Pouchet (*Traité de pharmacodynamie*), l'adonidine provoque le ralentissement du pouls avec augmentation de l'énergie des contractions. De fortes doses amènent l'accélération et l'arythmie du pouls. En cas d'intoxication mortelle, le cœur s'arrête en systole tétanique.

Heintz (*Handbuch der Pathologie*) la rangea dans le groupe des substances digitaliques sans plus s'y arrêter.

En 1909, deux intéressants travaux paraissent sur l'*A. Vernalis* :

1° La thèse de Henneton, à Lille ;

2° Le mémoire de Henrijean et Honoré à l'Académie de Médecine de Belgique.

« L'*A. Vernalis*, dit Henneton, régularise le pouls moins bien que la digitale, mais mieux que la caféïne ou la spartéïne ; il ralentit le cœur très nettement jusqu'à 55 ou 60 pulsations et ensuite ce chiffre ne s'abaisse pas, même si l'on continue le médicament.»

A la suite de son emploi on constate chez les cardiaques infiltrés, la disparition des palpitations, de l'oppression et de l'angoisse précordiale, si les doses, toutefois, ne sont pas trop fortes. La T. A. s'élève d'une manière constante, l'hypertension variant selon les doses. Cette élévation de T. A. se produit environ 5 heures après l'administration de l'Adonis en infusion ou 30 minutes à 3 heures après l'injection d'adonidine.

L'action de l'*A. Vernalis* sur la sécrétion urinaire est, d'après cet auteur, la plus précieuse propriété du médicament ; elle ne se produit pas sur l'homme sain, mais est très nette dans les cas d'œdèmes. La diurèse peut alors passer de 1 litre à 4 litres et s'élever jusqu'à 8 litres en 24 heures après une forte dose. Henneton pensa que l'*A. Vernalis* qui est évidemment un médicament cardiaque, avait en outre une action propre sur le rein, analogue dit-il, à celle de la caféïne. D'ailleurs, comme la caféïne, l'*A. Vernalis* amplifie la respiration et atténue la dyspnée.

Henrijean et Honnoré ont observé à la suite de l'administration de doses moyennes d'Adonidine un ralentissement du pouls et une hausse de pression puis, ultérieurement, l'accélération du pouls avec exagération de l'hypertension artérielle, accélération suivie d'une période d'arythmie, puis de l'arrêt en systole.

Pour ces auteurs, l'excitation périphérique et centrale du vague est la cause du ralentissement. L'excitation périphérique serait passagère et se traduirait par une augmentation de l'excitabilité vagale. Cette hyperexcitabilité vagale peut passer inaperçue si l'on emploie d'emblée de fortes doses d'adonidine.

Ayant constaté que si l'on sectionne les vagues pendant la période de ralentissement, la bradycardie adonidique cesse brusquement, ils n'admettent cependant pas que ce ralentissement ait une origine purement centrale.

A la phase ultime de l'intoxication adonidique ils ont constaté que l'excitation du pneumogastrique devient inefficace et ils admettent que l'adonidine, après avoir excité le vague, le paralyse progressivement, faisant disparaître son action successivement sur la fréquence du pouls, la réceptivité du cœur, sur l'énergie des contractions.

Ayant remarqué d'autre part qu'on peut observer des troubles analogues à la suite de l'intoxication cardiaque par des poisons tels que la caféïne et la vératrine, Henrijean et Honoré pensent que l'adoni-

dine doit exercer en outre sur le myocarde, une action propre analogue à celle de la digitale, conformément à l'opinion de Cushny pour lequel l'accélération et l'irrégularité du pouls dans le second stade de l'intoxication digitalique seraient la conséquence de l'hyperexcitabilité du muscle cardiaque.

Henrijean et Honoré considèrent comme nulle l'action des doses thérapeutiques d'adonidine sur l'appareil vasculaire. Pour eux la vaso-constriction est toujours un phénomène d'intoxication avancée. Ils considèrent l'adonidine comme non diurétique chez l'animal sain, mais comme indirectement diurétique chez les sujets infiltrés.

Ils n'ont trouvé enfin aucune action de l'adonidine sur le rythme ou l'amplitude des mouvements respiratoires.

Cet important travail apportait des précisions qu'aucun autre expérimentateur n'avait pu atteindre jusqu'alors.

Roch et Wiki en 1911 montrèrent les différences que peuvent présenter entre elles les teintures d'*Adonis* dans leur action sur le cœur et le tube digestif.

Tous les auteurs jusqu'ici cités n'avaient envisagé dans l'*A. Vernalis* que l'action de l'adonidine de Cervello dont plusieurs avaient soupçonné la complexité. Podwyssotzky y avait reconnu la présence de deux substances : l'adonidine et la picroadonidine, cette dernière beaucoup plus active et plus toxique que la première.

En 1911, Fuckelmann isola de l'*A. Vernalis* et de l'adonidine du commerce deux glucosides, l'un qu'il dénomma adonidine neutre et qui représentait la base importante du point de vue thérapeutique, l'autre qu'il dénomma acide adonidine et qu'il compara à l'acide quillajique dont il aurait les propriétés. Ces deux substances ayant à des degrés divers des propriétés tonicardiaques et diurétiques (activité assez faible, 7.000 à 18.000 unités grenouille au gramme).

En 1912, Lemoine fit dans la *Gazette des Praticiens* de Lille, une étude pharmacodynamique et thérapeutique de l'*A. Vernalis*. Il le considérait comme un tonicardiaque et un diurétique cardiovasculaire provoquant la diurèse par augmentation du tonus cardiaque et de la tension artérielle et en préconisa l'emploi dans tous les états d'insuffisance cardio-vasculaire avec gêne respiratoire et rétention des œdèmes, ainsi que dans l'insuffisance rénale avec ou sans hydropisie.

L'activité très variable des diverses préparations d'Adonis donnait lieu à des communications en apparence contradictoires. C'est ainsi que Roch, en 1911, expérimentait l'action de la teinture d'Adonis, lui dénia à doses moyennes toute action utile tant sur le cœur que sur la diurèse, alors que Mollard en 1912 employant l'infusion d'Adonis (4 grammes de plantes) obtenait des résultats remarquables, preuve évidente que la composition chimique de l'extrait alcoolique et celle de l'extrait aqueux devaient être

différentes, du fait peut-être de la diversité des Adonis employés.

Chevalier, en 1913, reprit les expériences de Fuckelmann et prépara comme lui les deux glucosides : acide adonidique et adonidine neutre ; il répéta l'expérimentation physiologique de l'auteur allemand et conclut à la similitude d'action de l'acide adonidique avec la saposcilline.

Pour Chevalier, l'action diurétique de l'Adonis résulterait d'une action directe sur l'épithélium rénal ; il agirait comme diurétique azoturique.

Arnaut, en 1913, conclut aussi à l'action diurétique directe de l'Adonis.

L.-J. Mercier, en 1914, modifie la technique de Fuckelmann et prépara par un nouveau procédé l'acide adonidique et l'adonidine directe.

Il constata que les propriétés tonicardiaques de l'acide adonidique étaient beaucoup plus faibles que celles de l'adonidine neutre mais que la symptomatologie de leur action tonique était la même.

Par contre cet acide adonidique représenterait à son avis le diurétique direct envisagé par Chevalier en même temps que le corps capable d'amener par ingestion les vomissements et la diarrhée signalés par divers auteurs, à la suite de l'administration *per os* des préparations d'Adonis, toutes déductions tirées d'une expérimentation faite sur lui-même.

Bignon, en 1920, considéra l'*A. Vernalis* comme l'un des meilleurs tonicardiaques connus mais préféra

la préparation aqueuse d'Adonis à l'adonidine altérée par les sucs digestifs (Segond et Roch).

En 1918, F. V. Heyl, M. C. Hart et J. Schmidt, déclarèrent n'avoir pu établir nettement la présence d'aucun glucoside dans les feuilles d'*A. Vernalis*, 60 % de la toxicité de la teinture de feuilles provenant de substances basiques précipitables par l'acide phosphotungstique ?

J. Schmidt, étudiant la teinture d'Adonis considéra que cette drogue stimulait le cœur d'une façon très semblable à celle de la digitale et provoquait moins de troubles gastriques.

En 1922, L. Mayet fixa les indications thérapeutiques et les contre-indications de l'Adonis.

Il en préconisa l'emploi chez les cardio-rénaux, les cardiaques avec lésion orificielle, chez les myocardiques arythmiques anxieux, les obèses avec dégénérescence graisseuse du cœur, les grands infectés à myocarde défaillant. Il en proscrivit l'usage chez les grands hypertendus, dans les néphrites azotémiques avec tension élevée, dans les cas de lésions aortiques et chez les artério-scléreux présentant une déchéance cardiovasculaire prononcée. Mayet considère l'extrait total d'Adonis comme un bon succédané des tonicardiaques et diurétiques utilisés actuellement en thérapeutique cardiovasculaire.

Etudiant l'action pharmacodynamique d'un extrait aqueux d'*Adonis Vernalis* à 40 % de plantes fraîches P. Boyer en 1925, conclut que cet extrait injecté au chien par voie intraveineuse provoquait à doses

moyennes, une action hypertensive nette, l'excitation du vague (grandes pulsations ralenties) et, à fortes doses de la fibrillation auriculaire précédée souvent de dissociation auriculo-ventriculaire $\frac{0\ 4}{V\ 5}$ suivie d'arythmie extrasystolique ventriculaire, puis de fibrillation ventriculaire. Comme les autres cardiotoniques chez l'animal sain aux doses moyennes l'extrait d'adonis n'exerçait pas d'action diurétique appréciable et à doses fortes possédait au contraire une action anurique.

Citron, expérimentant également sur un extrait total d'adonis constata sur des courbes électro-cardiographiques que l'Adonis provoquait l'allongement de l'espace P. R. sans augmentation de l'espaceP.P. différant ainsi de la digitale qui, d'après cet auteur laisse P. R. inchangé en augmentant P. P. (?).

Quelques cliniciens ont repris récemment l'expérimentation clinique des préparations d'adonis et de l'adonidine.

D'Aubarède (Thèse de Montpellier 1926) considère l'adonis comme un bon diurétique direct mais comme un toni-cardiaque faible.

En 1926 encore, Harvier et Schedrowitzky d'une part, Czackintchatzkine d'autre part, ont utilisé les injections intraveineuses de solution à 1/200 d'adonidine du commerce à la dose moyenne de 5 mgr.

Sous l'influence de cette médication ils ont constaté une action diurétique rapide et durable chez les malades en état d'insuffisance cardiaque avec

des œdèmes, une action diurétique nulle chez les non infiltrés et une action cardiotonique systolique indiquant son emploi entre les cures digitaliques ou lorsque la digitale est contre-indiquée.

Il ressort de cette revue schématique que nous avons empruntée au travail récent de L. J. Mercier et F. Mercier que les divergences d'opinion sur la composition chimique de l'*Adonis Vernalis*, sur son action pharmacodynamique, sur son emploi thérapeutique, sont extrêmement nombreuses et les résultats obtenus par les divers auteurs souvent contradictoires.

« De toute évidence, disent L. J. Mercier et F. Mercier, ces résultats différents proviennent de ce que les divers auteurs n'ont pas expérimenté avec des produits identiques, que l'infusion d'Adonis ne contient peut-être pas les mêmes principes actifs que la teinture, que telle adonidine est 10 fois plus toxique que telle autre, parce que provenant sans doute d'espèces différentes, que pour tels auteurs le principe actif est glycosidique, alors que pour d'autres, il ne l'est point. »

(L.-J. Mercier et F. Mercier, in *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*, tome I, n° 1, novembre 1927).

ÉTUDE CHIMIQUE

L. J. Mercier et F. Mercier sont arrivés à caractériser les principes actifs de l'Adonis en se conformant à la méthode suivante :

Au cours de l'extraction, ils ont vérifié avant et après chaque manipulation chimique l'activité tonicardiaque ou la non-activité des produits obtenus par l'expérimentation sur les animaux de laboratoire.

Tous les produits et sous-produits, filtrats et précipités, ont été essayés au point de vue tonicardiaque. « Nous avons pu ainsi éliminer successivement les sous-produits sans utilité et, par une sélection progressive, parvenir à l'isolement des deux substances qui représentent, très vraisemblablement, toute l'activité médicamenteuse de l'*Adonis Vernalis*. » (L.-J. Mercier et F. Mercier).

L'Adonis employé est l'*A. Vernalis*, botaniquement identifié et provenant de Russie ; la plante a été utilisée en totalité (fleurs, feuilles, tiges, racines).

La méthode d'extraction qui a semblé la meilleure quant à la pureté des produits obtenus est la suivante (le rendement est assez faible : 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par kilo de plante sèche) :

La drogue d'Adonis finement concassée et humectée par une solution d'acétate de plomb est extraite à plusieurs reprises par l'alcool à 50°.

Les extraits alcooliques réunis sont concentrés dans le vide jusqu'à un petit volume, puis étendus de 50 fois leur volume d'eau distillée.

A cette solution on ajoute du sulfate d'ammoniaque jusqu'à saturation. Il se forme un volumineux précipité contenant outre de la chlorophylle et de nombreuses impuretés, la totalité des principes actifs de l'Adonis.

Ce précipité recueilli par filtration est agité à plusieurs reprises avec de l'éther qui entraîne une certaine quantité de chlorophylle, puis dissous dans l'acétate d'éthyle anhydre.

La solution ainsi obtenue est traitée à plusieurs reprises par son volume d'eau distillée qui entraîne une substance physiologiquement active tandis que dans le solvant organique demeure une autre substance également active.

A. — **Extraction de la substance soluble dans l'eau.**

Le corps soluble dans l'eau est extrait de sa solution aqueuse par une seconde précipitation au sulfate d'ammoniaque, le précipité dissous à nouveau dans l'acétate d'éthyle et la solution évaporée sous le vide.

On obtient ainsi une masse brunâtre qu'on dé-

barrasse de la chlorophylle par lavage à l'éther et qu'on dissout ensuite dans l'alcool amylique pur.

En ajoutant à cette solution amylique dix fois son volume d'éther de pétrole, on précipite le corps dissous ; ce précipité lavé à l'éther pour éliminer l'alcool amylique est desséché au vide.

Il se présente alors sous l'aspect d'une poudre brun clair très amère contenant encore des impuretés dont on le débarrasse de la manière suivante :

La substance brute est dissoute dans 100 fois son poids d'eau. A cette solution on ajoute Q.S. de sous acétate de Pb, jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité.

Le précipité plombique est éliminé, la solution débarrassée du Pb. par Q. S. d'une solution saturée de biphosphate de soude. Après filtration, on procède à une nouvelle précipitation de la substance par le sulfate d'ammoniaque et on termine les opérations chimiques comme indiqué précédemment, en passant par acétate d'éthyle, alcool amylique, puis éther de pétrole pour précipitation finale.

Le corps purifié ainsi obtenu se présente sous l'aspect d'une poudre d'un blanc à peine teinté de jaune pâle, amorphe, très hygroscopique et présentant les caractéristiques suivants : saveur très amère, très soluble dans l'eau et les solutions acides faibles, soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chloroforme, la benzine, presque insoluble dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole.

B. — Extraction de la substance restant en solution dans l'acétate d'éthyle

Le solvant organique privé de la substance hydrosoluble par des lavages répétés à l'eau distillée est évaporé sous le vide.

Le résidu huileux est lavé à l'éther de pétrole qui entraîne un peu de chlorophylle, puis dissous dans le chloroforme, d'où on le précipite par l'éther de pétrole.

En réitérant ces précipitations, qui éliminent progressivement la chlorophylle restante et quelques scories résineuses, on obtient finalement, après dessiccation au vide, une poudre grisâtre qu'on purifie de la manière suivante :

1° Mise en suspension de la poudre dans 20 fois son poids d'eau distillée qui entraîne les traces de la substance hydrosoluble ;

2° Mise en suspension dans 10 fois son poids d'éther anhydre qui entraîne des scories résineuses, des traces d'alcaloïdes, de la chlorophylle, en même temps qu'une petite portion de corps, lui-même légèrement soluble dans l'éther ;

3° Dessiccation sous le vide.

« On obtient ainsi une substance d'un blanc teinté de gris, pulvérulente, que nous considérons comme amorphe (bien qu'il soit possible d'entrevoir par endroit au microscope l'ébauche de formes cristallines) et présentant les caractéristiques suivantes :

Corps non hygroscopiques, de saveur très amère, très peu soluble dans l'eau, insoluble dans les solutions acides faibles, soluble dans les solutions alcalines, soluble dans l'alcool et le chloroforme, peu soluble dans la benzine et dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole. »(L. J. Mercier et F. Mercier).

Les auteurs ajoutent « Bien que les deux corps ainsi obtenus soient, à notre avis, des substances possédant des caractéristiques physico-chimiques différentes, des réactions de coloration et de précipitation très nettes et permettant absolument leur identification, il ne nous a pas paru opportun d'en donner ni formule globale ni point de fusion ; cela serait, à notre avis, prématuré et sans valeur, parce que sujet à rectification le jour où ces corps auront été obtenus sous leur forme cristallisée c'est-à-dire à l'état de pureté parfaite » (*Revue de pharmacologie et de thérapeutique expérimentale*, nov. 1927).

Détermination de la nature glycosidique des deux substances actives extraites de l'« Adonis Vernalis ».

Dans un travail très récent, Heyl, Hart et Schmidt, ont mis en doute la nature glycosidique des principes cardio-actifs de l'Adonis. Cette opinion est en contradiction avec celle de tous les expérimentateurs antérieurs et les recherches de L. J. Mercier et F. Mercier ont permis à ces auteurs d'affirmer cette nature glycosidique généralement admise.

Leur opinion a été confirmée du fait :

1° Que les solutions des deux substances sans action réductive sur la liqueur de Fehling avant toute action chimique, réduisent cette liqueur nettement, après une courte ébullition en présence d'un acide minéral étendu.

2° Que les solutions des deux substances, sans action sur la lumière polarisée avant toute action chimique devient le plan de polarisation après hydrolyse.

De plus, en utilisant la réaction de Keller, modification de la réaction de Kiliani, on obtient à la jonction des deux liquides :

1° Avec le glycoside insoluble dans l'eau une bande colorée en brun, tandis que l'acide acétique est lui-même coloré en bleu intense.

2° Avec le glycoside soluble dans l'eau une bande colorée en rouge vif, tandis que l'acide acétique est très légèrement coloré en vert.

Les sucres contenus dans les 2 glycosides semblent donc nettement différents, le sucre provenant du glycoside insoluble donne une coloration identique à celle qu'on obtient avec la digitoxose.

Il semblerait d'ailleurs que la parenté chimique entre les glycosides de l'Adonis et ceux du groupe digitalique soient assez grands :

En effet, Jacobs et Hoffmann, dans un travail récent ont constaté que les glycosides digitaliques à chaîne fermée lactonique non saturée, réduisaient le réactif de Tollens (nitrate d'argent ammonical) en solution pyridinique étendue et qu'en présence d'un

peu de lessive de soude caustique, ils donnaient une coloration rouge foncé avec la solution de nitroprussiate de soude. Ces réactions ne se produisent plus lorsque la chaîne lactonique est ouverte par saponification.

Or L. J. Mercier et F. Mercier ont constaté que les 2 glycosides qu'ils ont extraits de l'*A. Vernalis* donnaient ces deux réactions caractéristiques des glycosides lactoniques du groupe digitalique : digitaline, ouabaïne, strophantidine.

Les frères Mercier concluent ainsi la partie de leur travail consacrée à l'étude chimique :

« De l'*A. Vernalis* on peut extraire comme principes actifs :

1° Un glycoside très soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme, dans l'éther et l'éther de pétrole, donnant avec SO^4H^2 concentré une coloration rouge intense ; avec HCl concentré une coloration jaune orangé faible ; avec le réactif de Keller une bande colorée en rouge vif et une coloration vert pâle de l'acide acétique glacial ; donnant les réactions des glycosides à chaîne fermée lactonique non saturée ; ayant une activité tonicardiaque correspondant à environ 400.000 unités grenouille au gramme et que nous dénommerons « adonidoside ».

2° Un glycoside presque insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole ; donnant avec SO^4H^2 concentré une colo-

ration brun rougeâtre ; avec le réactif de Keller, une bande colorée en brun et une coloration bleu intense de l'acide acétique glacial, donnant les réactions des glycosides à chaîne fermée lactonique non saturée ; ayant une activité tonicardiaque correspondant à environ 160.000 unités grenouille au gramme et que nous dénommerons « adonivernoside ».

3° Les adonidines actuellement utilisées sont un mélange en proportion très variable, suivant les méthodes d'extraction, de ces deux glycosides avec leurs produits de décomposition, d'où résultent les grandes différences constatées dans leur activité tonicardiaque.

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

L. J. Mercier et F. Mercier ont étudié l'action pharmacodynamique des glycosides qu'ils ont extraits de l'*Adonis Vernalis*. Il résulte de leurs expériences que cette action peut être résumé ainsi :

1. — Toxicité générale.

L'adonidoside est plus toxique que l'adonivernoside. Le premier représente environ 400.000 unités grenouille au gramme et le 2e 180.000.

Ils ne provoquent l'hémolyse ni *in vitro* ni *in vivo*.

Chez le chien la dose mortelle par voie intraveineuse est de 1/2 mgr. par kilo pour l'adonidoside et 1 mgr. par kilo pour l'adonivernoside.

2. — Système nerveux central.

Les deux glycosides exercent sur le système nerveux et spécialement sur l'écorce cérébrale une action sédative marquée, plus intense et surtout plus durable pour l'adonivernoside. Ils peuvent empêcher l'apparition ou diminuer l'intensité des crises convulsives provoquées par la cocaïne et le

camphre. A doses toxiques, les glycosides, surtout l'adonivernoside, exercent sur les centres bulbaires, spécialement sur le centre respiratoire, une action paralysante pouvant amener l'asphyxie.

3. — **Appareil-cardiovasculaire.**

A. **Grenouille.** — Sur le cœur *isolé*, les deux glycosides provoquent la contraction systolique du cœur, précédée de l'augmenlation d'amplitude des contractions. Cette contracture peut disparaître par lavage du cœur au sérum de Ringer.

Sur le cœur *in situ* action tonique analogue aboutissant à l'arrêt systolique.

B. **Chien.** — Les deux glycosides agissent dans le même sens sur le cœur et l'appareil vasculaire de l'animal sain.

1° Les petites doses (40 unités grenouille) par kilo ont une action inotrope positive traduisant l'augmentation de contractilité du myocarde. Action marquée surtout avec l'adonidoside.

2° Les doses moyennes (80 U. G. par kilo) sont suivies d'une action inotrope positive de même origine et d'une action chronotrope négative. Pour L. J. Mercier et F. Mercier, ce ralentissement est une bradycardie réflexe d'origine pneumogastrique destinée à contrebalancer l'hypertension résultant de l'action vasoconstrictrice des doses moyennes. Cette bradycardie ne se produit que lorsque la tension artérielle atteint une certaine hauteur et n'existe

pas quand le vague est sectionné mécaniquement ou physiologiquement. La bradycardie est surtout marquée avec l'adonidoside, plus neurotrope que l'adonivernoside.

3° Les doses subtoxiques et toxiques (120 U. G. à 200 U. G. par kilo) provoquent, dès le début, les mêmes phénomènes que les doses moyennes ; puis exercent sur le cœur une action dromotrope négative et bathmotrope positive. Ce ralentissement de la conduction dans le tronc et les branches du faisceau de His et cette exaltation de l'activité des centres hétérotopes provoquent des troubles caractéristiques du rythme cardiaque consistant en : blocs auriculaires et ventriculaires, alternés ou simultanés avec pauses diastoliques prolongées (blocs dans la production desquels l'hypérexcitabilité vagale joue un rôle important (L. J. Mercier et F. Mercier) tachysystolie et pseudo-dissociation auriculo-ventriculaire avec rythme $\frac{O2}{V3}$; fibrillation auriculaire, puis ventriculaire précédant l'arrêt définitif. Ces phénomènes sont le fait des 2 glycosides mais les troubles de conduction sont moins intenses et les arrêts spontanés moins fréquents avec l'adonivernoside qu'avec l'adonidoside.

4. — Appareil respiratoire.

L'adonidoside semble se comporter comme un stimulant du centre respiratoire et provoquer l'augmentation de l'amplitude et parfois l'accélération

du rythme des mouvements respiratoires, accélération le plus souvent masquée et même contrebalancée par une bradypnée réflexe résultant de l'excitation du centre pneumogastrique pendant la phase de bradycardie réflexe (L. J. Mercier et F. Mercier).

L'adonivernoside qui possède une action sédative nerveuse marquée provoque un ralentissement notable du rythme respiratoire, ralentissement coïncidant néanmoins avec une augmentation d'amplitude. A fortes doses, les 2 glycosides peuvent amener la mort par paralysie du centre bulbaire (surtout l'adonivernoside).

5. — Sécrétion urinaire.

D'après L. J. Mercier et F. Mercier, les deux glycosides sont capables d'exercer une action diurétique même chez l'animal sain. Mais le mécanisme et l'importance de cette action sont différents pour l'un et l'autre glycoside.

L'adonidoside possède une action diurétique inconstante dépendant seulement des modifications cardio vasculaires provoquées par la glycoside alors que l'adonivernoside semblerait posséder outre cette action indirecte, une action diurétique directe analogue à celle de la scille et indépendante dans une certaine mesure, des variations du tonus cardiaque, de la T. A. et de l'état des vaisseaux.

En clinique, avec le Dr R. Lutembacher, nous n'avons pas retrouvé ces effets diurétiques directs

reconnus par les frères Mercier à l'adonivernoside. Au début, comptant sur cette action, le Dr R. Lutembacher avait supprimé la théobromine qu'il associe habituellement au tonicardiaque. Dans la suite, il a dû recourir à nouveau à ce diurétique chez les sujets infiltrés d'œdèmes.

6. — **Muscles lisses.**

Les glycosides de l'*A. Vernalis* exercent sur les muscles lisses (intestin isolé) une action contracturante de même ordre que celle produite par les glycosides digitaliques. L'intensité de cette action est différente pour les deux glycosides. L'adonidoside provoque encore l'arrêt des mouvements rythmiques et la contracture en solution à 1/2.000.000. Pour produire les mêmes phénomènes avec l'adonivernoside, il faut des solutions dix fois plus concentrées 1/200.000. L'activité de ce dernier glycoside sur l'intestin est comparable à celle de la strophantine.

ETUDE EXPÉRIMENTALE

L'inégale activité reprochée par les divers expérimentateurs aux différents extraits d'Adonis est la conséquence de la diversité des produits utilisés.

Le Dr R. Lutembacher avec L. J. Mercier et F. Mercier a repris cette étude à l'aide des deux glycosides extraits par ces auteurs de l'*A. Vernalis* : ces produits possèdent une activité constamment identique (R. Lutembacher). Dans leur travail, les troubles d'excitabilité et de conductibilité ont été analysés à l'aide de l'électrocardiographie. Les injections intraveineuses ont été faites dans la veine marginale de l'oreille du lapin. Les courbes ont été recueillies avec des électrodes sous-cutanées.

Déjà en 1921, J. Citron, avait étudié l'électrocardiogramme du cœur isolé de grenouille traité par un extrait total d'adonis « l'Adonigen ». D'après lui, le rythme ne se modifie pas, l'intervalle P. P. reste invariable, la conductibilité auriculo-ventriculaire est ralentie, l'intervalle P. R. s'accroît. L'auteur en conclut que l'Adonis agit avant tout sur le faisceau de His, qu'il diffère essentiellement de la digitale dans son action sur le cœur isolé de grenouille. La digitale, d'après Citron, ralentirait le

rythme sinusal sans modifier l'espace P. R. c'est-à-dire que son action sur la conduction serait nulle.

Le Dr R. Lutembacher n'admet pas ces conclusions ni ces distinctions. On sait du reste l'action puissante de la digitale sur la conductibilité.

Voici les résultats de quelques-unes des expériences que R. Lutembacher a poursuivies avec les frères Mercier :

Un demi-milligramme d'adonidoside en injection intraveineuse chez un lapin de 2 kilos déjà âgé ne provoque aucune modification du rythme sinusal. Les troubles toxiques apparaissent à la dose de 1 mgr. 1/2 : 5 minutes après l'injection éclate une crise de tachycardie auriculaire paroxystique. Les flèches ventriculaires restent normales au début. Très rapidement elles se déforment ; elles prennent une grande amplitude négative, leur base s'élargit ; parfois le sommet est crocheté. Cette déformation indique un trouble de conduction dans la branche droite du faisceau de His : elle n'est pas permanente ; par périodes plus ou moins longues, les flèches ventriculaires reprennent leur aspect normal.

La crise tachycardique persiste jusqu'à la dixième minute. A ce moment les rythmes sinusal et ventriculaire se ralentissent. On note de plus un allongement de l'intervalle P. R., c'est-à-dire un trouble de conduction dans le tronc du faisceau de His. Ce trouble ne se limite pas aux parties supérieures du faisceau ; il s'étend aux branches comme en témoignent les déformations des flèches ventriculaires. Il

ne s'agit plus d'une grande flèche négative, c'est-à-dire d'un lévogramme, mais de formes intermédiaires entre le lévo et le dextrogramme ; ces déformations sont la conséquence du dissynchronisme variable entre les deux effets électriques : à certains moments l'amplitude est presque nulle. Trente minutes après l'injection, le rythme sinusal normal reparaît au milieu de ces troubles. Il est définitivement rétabli à la 50e minute, mais il est d'abord légèrement ralenti (effet pneumogastrique de retour). Pour provoquer ces mêmes troubles chez un lapin jeune il faut 2 milligrammes ; avec une dose plus forte, on observe bientôt de la fibrillation ventriculaire, suivie de mort.

Avec l'adonivernoside, les troubles toxiques ne sont apparus qu'avec une dose de 3 mgr. 1/2. Une première injection de 1 mgr. 1/2 ne modifie pas le rythme sinusal. C'est seulement après une deuxième injection de 2 milligrammes, soit au total 3 mgr. 1/2 qu'éclate soudain une crise de tachycardie paroxystique dès la 5e minute.

La flèche ventriculaire, d'abord normale, se déforme bientôt, sa négativité est plus ou moins accusée, sa base est élargie et parfois son sommet est crocheté. Ces troubles de conduction de la branche droite comme dans l'expérience précédente, apparaissent pendant la crise même de tachycardie auriculaire. Ils sont variables ; à certains moments, la flèche ventriculaire reprend sa forme normale.

Les auteurs observent que là encore, c'est la

branche droite qui est plus particulièrement atteinte. « De nombreux observateurs, disent-ils, ont insisté sur la fréquence particulière des troubles de conduction de la branche droite que l'on pourrait rapprocher de la fréquence des extrasystoles ventriculaires droites. On l'attribue à l'irrigation de la branche droite par une artère issue de la coronaire gauche et à la division tardive de cette branche droite en ramifications secondaires. Il faut peut-être incriminer dans l'expérience présente, une imprégnation toxique locale, plus intensive à la faveur de l'injection intraveineuse. L'adonidine pénètre d'abord dans les cavités droites : c'est le faisceau de His et sa branche droite qui ont ainsi une priorité de contact avec le glucoside. L'un de nous (R. Lutembacher), a insisté sur l'importance de la priorité de contact à propos d'expériences avec la toxine diphtérique. Toutefois après injection directe dans le ventricule gauche, nous avons provoqué ces mêmes troubles de conduction de la branche droite. Pour être moins fréquents, les troubles de conduction de la branche gauche ne sont pas exceptionnels ; nous les avons observés après une injection intraveineuse de 4 milligrammes d'adonivernoside, rapidement mortelle. »

Avec l'adonivernoside, les mêmes auteurs n'ont pas constaté de troubles de conduction dans le tronc du faisceau Dans l'ensemble cependant, les troubles cardiaques observés avec les deux glucosides sont comparables. Les résultats de cette deuxième

expérience sont analogues à ceux de la première. Il s'agit en effet du même lapin réinjecté huit jours plus tard. Le rythme sinusal s'était maintenu régulier dans l'intervalle des deux expériences. Au point de vue évolutif, les mêmes effets ont été retrouvés successivement dans des laps de temps à peu près équivalents.

La crise de tachycardie auriculaire paroxystique apparaît cinq minutes après la 2e injection d'adonivernoside. Au début la flèche ventriculaire n'est pas modifiée. Presque instantanément, elle se déforme, prend une grande amplitude négative. Cette déformation n'est pas permanente ; par périodes plus ou moins prolongées, les flèches normales reparaissent. Dès la 18e minute, le rythme sinusal fait de courtes réapparitions au milieu du rythme tachycardique. A la 30e minute le rythme sinusal est rétabli. Il est relativement ralenti pendant une courte période (effet pneumogastrique de retour) ; accidentellement on observe quelques flèches ventriculaires déformées. Elles disparaissent à la 40e minute (R. Lutembacher, L.-J. Mercier et F. Mercier, in *Revue de pharmacologie et thérapeutique expérimentale*, novembre 1927).

Les deux glycosides utilisés dans ces expériences ont montré une grande fixité d'action qui s'est confirmée dans les recherches cliniques que nous avons faites dans le service du Dr R. Lutembacher. A noter que dans ces essais la proportionnalité de

l'activité de ces 2 préparations mesurées en unités grenouille est conservée

En définitive, les troubles d'excitabilité et de conductibilité observés rappellent ceux obtenus avec la digitaline et l'ouabaïne. Avec la digitaline ils se prolongent fort longtemps. Avec l'ouabaïne ils sont de courte durée. Avec les deux glycosides de l'Adonis, leur fugacité est très grande. L'élimination est en effet rapide. Tous les auteurs ont insisté sur le fait que l'adonidine ne s'accumule pas. Malgré des propriétés pharmacodynamiques identiques, divers médicaments peuvent offrir aux praticiens des ressources différentes, en raison desdifférences de rapidité et de durée de leur action (R. Lutembacher).

ETUDE CLINIQUE

Dans notre étude historique nous avons rapporte les différents travaux publiés sur l'*Adonis Vernalis* et ses extraits. Nous avons déjà noté à ce propos les divergences d'opinion des auteurs et la diversité des résultats obtenus par chacun d'eux.

Henrijean et Honoré utilisaient pour leurs recherches l'adonidine de Cervello. Ils lui attribuaient une action sur le cœur, analogue à celle de la digitaline et des strophantines.

Diverses adonidines furent préparées ; elles donnèrent des résultats contradictoires, tant au point de vue de l'action sur le cœur qu'à celui de leurs effets sur les reins.

Lemoine en préconisa l'emploi dans tous les états d'insuffisance cardio-vasculaire avec gêne respiratoire et rétention des œdèmes, ainsi que dans l'insuffisance rénale avec ou sans hydropisie.

Roch déniait à la teinture d'Adonis toute action utile alors que Mollard obtenait des résultats remarquables avec l'infusion de la plante. Chevallier fait de l'adonidine un diurétique azoturique. J. Schmidt le rapproche de nouveau de la digitale et L. Mayet en préconise l'emploi chez les cardiorénaux.

D'autre part, M. Lutembacher effectuant des recherches avec plusieurs adonidines ne retrouvait pas l'action que lui avaient attribuée Henrijean et Honoré. Il reprit ses essais avec l'adonidine étudiée en 1926 par Harvier. Il retrouva l'action diurétique remarquée par cet auteur, mais ne reconnut aucune action cardio-tonique. « Nous avons pu, dit-il, avec cette préparation, injecter chez le lapin 8 à 10 milligrammes d'adonidine sans provoquer de troubles d'excitabilité et de conductibilité. En clinique, nous n'avons obtenu aucune modification des phénomènes de stase entretenus par l'asystolie » (*Pratique Méd. Franç.*, mai 1928).

La conclusion qui se dégage de notre analyse historique c'est qu'avec les préparations utilisées jusqu'ici, l'action de l'adonidine était très infidèle et très inférieure à la digitaline. C'est l'opinion déjà exprimée par Roch.

Il n'en est plus de même avec les glucosides préparés par MM. L.-J. et F. Mercier : « Les deux glucosides qu'ils ont isolés ont une grande fixité d'action et agissent non seulement sur le vague, mais sur le muscle cardiaque et son système d'automotricité. »

« Ces glucosides ont, au point de vue pharmacodynamique, une action très comparable à celle de la digitaline et de l'ouabaïne. Cependant, dans la pratique, adonidine, digitaline et ouabaïne offrent des ressources différentes. » (R. Lutembacher.)

« Par son action, l'adonidine est plus proche de la

digitaline que de l'ouabaïne ; avec l'adonidine. on obtient un ralentissement plus important du rythme qu'avec l'ouabaïne. Par ailleurs l'adonidine a une action plus grande que la digitaline sur la contractibilité. Mais cette action sur la contractibilité est inférieure à celle de l'ouabaïne. Ce sont ces différences dont il importe de tirer parti.

« Comme la digitaline, l'adonidine trouve ses principales indications dans l'insuffisance cardiaque avec arythmie complète, telle qu'on l'observe avec une fréquence particulière dans les cardiopathies mitrales.

« Dans la tachyarythmie ventriculaire, les contractions des ventricules sont trop nombreuses et peu efficaces. La digitaline et l'adonidine par leur action prépondérante sur le pneumogastrique et la conduction intracardiaque ralentissent le rythme ventriculaire. Ce rythme reste irrégulier, mais le ralentissement suffit pour amener des systoles plus efficaces.

« Dans la pratique, c'est la digitaline qui réalise le mieux ce ralentissement ou du moins le maintient plus longtemps. Cependant la digitaline perd sa supériorité dans plusieurs circonstances :

« Chez certains sujets, la digitaline provoque rapidement un ralentissement excessif du rythme. Les ventricules déjà défaillants sont alors obligés de se contracter trop lentement sur une masse trop volumineuse de sang. La dilatation du cœur s'accroît ainsi que la stase ; l'oligurie persiste malgré le ralen-

tissement du rythme : c'est l'action dissociée de la digitaline décrite par Potain et Merklen.

On serait tenté alors, pour éviter l'action dissociée, de réduire la dose de digitaline ; mais ces doses réduites n'ont plus une action suffisante sur la contractibilité » (R. Lutembacher).

L'adonidine rend alors de réels services. A égalité d'action sur la contractibilité, elle freine moins fortement sur le cœur. Nous avons pu, dans le service du Dr Lutembacher, obtenir chez des sujets porteurs de lésions mitrales, une diurèse importante avec disparition de la stase, des œdèmes, de l'hépatomégalie sans ralentissement excessif du rythme. Quelquefois ce ralentissement s'observe, mais il est sans durée. Il est nécessaire, au début du moins, de renouveler tous les six à huit jours, les cures d'adonidine pour maintenir les résultats ainsi obtenus.

« D'autres malades, avec insuffisance mitrale, cessent, à certaines périodes, de réagir à la digitaline qui jusque-là leur donnait toute satisfaction. Cependant il n'y a pas de bradycardie excessive : XV à XX gouttes de digitaline prises pendant deux à trois jours transforment une tachycardie à 120 en un rythme dont le taux majeur est de 60 à 70. Mais l'insuffisance ventriculaire est déjà importante. A ce moment, les ventricules déplacent plus aisément de petites masses sanguines à la faveur d'un rythme à 80-90 qu'une masse plus importante à la fréquence de 70-60.

« Le ralentissement digitalique bien que n'étant pas excessif est encore trop marqué et provoque déjà une action dissociée.

« Là encore, l'adonidine l'emporte sur la digitaline. Il est assez remarquable de constater que plus tard ces mêmes sujets retrouvent les bons effets de la digitaline à un moment où l'insuffisance ventriculaire s'étant atténuée le cœur supporte à nouveau le ralentissement digitalique. C'est un nouveau mode de réactivation de l'action d'un médicament par un autre » (R. Lutembacher).

Chez ces malades, on obtient d'excellents résultats en alternant la digitaline et les glucosides de l'Adonis. Lorsque chez les mitraux, la défaillance ventriculaire prend une intensité plus grande, la digitaline et l'adonidine par voie buccale sont insuffisantes. Pour lutter rapidement contre l'asystolie aiguë, pour tourner l'obstacle hépatique qui s'offre à la résorption des glucosides introduits dans le tube digestif, il faut recourir à la voie veineuse.

L'ouabaïne Arnaud donne alors les meilleurs résultats. L'adonidoside introduite dans les veines est également utilisable, surtout lorsque l'insuffisance ventriculaire est moins aiguë. Là encore lorsque ces accidents se sont amendés, lorsque l'hépatomégalie s'est réduite, la digitaline et l'adonidine par voie buccale reprennent les indications premières.

Dans les accidents aigus d'insuffisance ventriculaire gauche des aortites, des hypertensions arté-

rielles, des myocardites caractérisées par de violentes crises de dyspnée (asthme cardiaque), de l'œdème pulmonaire, c'est à la saignée suivie d'injection intraveineuse d'ouabaïne Arnaud qu'il faut recourir. Les effets doivent alors être très rapides. L'adonidoside intraveineuse a une action voisine, mais de moindre intensité et surtout de durée moindre. « Nous l'avons utilisée chez des sujets qui, pour des raisons mal déterminées, supportent mal l'ouabaïne. Certains malades avec insuffisance du ventricule gauche et sclérose rénale accompagnées de gros œdèmes chlorurémiques, présentent, au cours de la résorption de ces œdèmes, des phénomènes d'excitation, des malaises, que l'on peut attribuer à la remise en circulation des déchets toxiques azotés immobilisés dans le tissu cellulaire. L'adonidine, qui possède une action sédative directe sur le système nerveux, nous a permis d'éviter ces incidents. Ce glucoside est donc indiqué dans ces circonstances, lorsque l'acuité des accidents n'oblige pas à utiliser l'ouabaïne » (R. Lutembacher, *Pratique méd. franç.*, mai 1928).

Aux périodes troublées de l'asystolie, lorsque s'ajoutent à la défaillance du myocarde des lésions dégénératives de ses fibres, le traitement tonicardiaque ne donne que des résultats sans durée, ce qui oblige à rapprocher les cures. Il est alors fort utile d'alterner les trois médicaments : adonidine, digitaline, ouabaïne.

« Avec ces trois glucosides on observe des phéno-

mènes subtoxiques caractérisés par un ralentissement excessif du rythme ou une extrasystolie soudaine, en particulier un rythme bigéminé ou une crise de tachycardie paroxystique. De tels incidents surviennent d'autant mieux que l'on est aux périodes troublées de l'insuffisance cardiaque. Il faut aussitôt interrompre le traitement, dès le premier ou le deuxième jour de la cure, pour le reprendre quelques jours plus tard. Il ne faut jamais prescrire une cure avec l'un de ces glucosides sans surveiller quotidiennement le rythme cardiaque » (R. Lutembacher).

L'adonidine et l'ouabaïne s'éliminent rapidement. Les troubles du rythme qui s'observent parfois pendant les premières heures, disparaissent habituellement assez vite. Avec la digitaline ils persistent longtemps. Il est très important d'ausculter le malade peu de temps après une injection d'ouabaïne ou d'adonidine, si l'on veut surprendre des incidents qui ont disparu le lendemain. « Lorsqu'ils sont ainsi très transitoires, ils ne contre-indiquent pas le renouvellement de l'injection vingt-quatre heures plus tard ; néanmoins il doivent mettre le praticien sur ses gardes et l'inciter à réduire un peu la dose et la durée du traitement » (R. Lutembacher, *Prat. méd. franç.*, mai 1928).

Dans les traitements que nous avons poursuivis dans le service du Dr R. Lutembacher, nous avons utilisé trois préparations :

1° L'adonidoside par la voie intraveineuse à la

dose moyenne de 1 mgr. 1/2 en solution dans 3 cc. de solution à 7 °/ooo de NaCl ou en solution de Ringer. Cette injection intraveineuse est renouvelée à 24 heures d'intervalle environ pendant deux à trois jours. Chez certains sujets nous n'avons pas dépassé 1 mgr. par 24 heures ;

2° L'adonivernoside, par voie buccale, en solution alcoolo-glycérinée. Ce glycoside a une plus grande résistance que le précédent dans la traversée du tube digestif (R.Lutembacher).Nous en avons donné comme doses moyennes XX à XXX gouttes par jour en trois fois d'une solution renfermant 3 mgr. par 25 gouttes (1 cc. = 40 gouttes renfermant 5 mgr.). Le traitement est prolongé pendant trois jours.

3° Mais nous avons surtout employé chez nos malades le mélange des deux glucosides dans la proportion même où ils se trouvent dans la plante (Adoverne). Nous avons utilisé une solution renfermant 5 mgr. par centimètre cube des 2 glycosides (1 cc. = XXX gouttes). Nous avons donné de XXX gouttes à LX gouttes par jour, en trois fois, de cette solution. Le traitement est également de trois jours.

Les glucosides de l'Adonis résistent bien dans la traversée du tube digestif. Notons toutefois que nous avons employé par voie buccale des doses doubles de celles qu'il ne faut pas dépasser par voie veineuse.

Pendant le traitement, le malade est maintenu au

lit, au régime lacté. Au préalable, on pratique s'il y a lieu, une saignée, on évacue les épanchements de la plèvre et du péritoine. Le malade est au besoin purgé.

OBSERVATIONS

Nous rapportons 24 observations de malades que nous avons suivis dans le service de M. le Dr R. Lutembacher à l'hôpital de Versailles. Ces observations se décomposent ainsi :

Six d'entre elles sont relatives à des affections mitrales ; six à des affections aortiques ; deux à des cardiopathies mixtes aortiques et mitrales ; enfin les dix autres se rapportent à des malades atteints de sclérose pulmonaire que nous avons traités à des degrés différents de défaillance cardiaque.

Parmi ces malades, plusieurs sont venus plusieurs fois déjà, dans le service en état de fléchissement cardiaque. Aussi chez la plupart de nos malades les divers médicaments cardiaques ont déjà été employés à différentes reprises.

Nous-même avons employé à l'occasion de cures successives chez le même malade, la digitaline, l'ouabaïne, les glucosides de l'adonis isolés et mélangés.

Nous avons pu apprécier ainsi comparativement les effets de ces divers glucosides, quant à l'intensité et à la durée de leur action.

De même, nous avons vu qu'un médicament long-

temps employé avec succès, paraît à un moment donné, ne plus donner des résultats identiques. De bons effets pouvaient alors être obtenus à l'aide des autres tonicardiaques et au cours de cures ultérieures, le premier médicament retrouvait son activité. Nous avons maintes fois observé ces phénomènes de réactivation d'un tonicardiaque par un autre.

Dans le groupe des affections mitrales, nos résultats ont été, dans l'ensemble, satisfaisants. Les insuffisances moyennes (obs. I, V, VI) ont été facilement réduites par le mélange des glucosides adonidiques. Chez le malade de l'observation II, les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide de l'adonidoside intraveineuse à la dose de 1 mgr. 1/2 pendant deux jours et 1 milligramme seulement le troisième jour. Chez ce malade les autres tonicardiaques ont donné des malaises.

Les observations III et IV sont relatives à d'anciennes malades du service dont l'état fonctionnel réclame des cures tonicardiaques régulières. Chez ces deux malades le mélange adonidique nous a donné de bons résultats. Chez l'une d'elles, dont le cœur se ralentit trop facilement avec la digitaline, nous avons pu obtenir avec le mélange adonidique une action suffisante sur l'asystolie sans provoquer un ralentissement aussi marqué et sans observer les phénomènes d'intolérance que nous avions notés à la fin des cures digitaliques. Néanmoins, il semble que dans ces grandes insuffisances la durée d'action de la cure adonidique soit moins longue que celle

de la cure digitalique, dix à quinze jours au lieu de quinze à vingt environ.

Chez des aortiques, dont le myocarde réagissait encore bien, les deux glucosides et leur mélange nous ont permis d'obtenir un équilibre suffisant (ob. VII, VIII, IX et XII). Chez l'une de ces malades (obs. VIII) nous avons utilisé jusqu'à LX gouttes par jour du mélange, mais c'est une dose limite que l'on ne peut dépasser. Le médicament a eu chez cette malade des effets sédatifs marqués. Enfin dans les grandes insuffisances (ob. X et XI) nous avons obtenu des améliorations passagères avec ralentissement du pouls, augmentation des urines, et diminution correspondante des œdèmes. Ces malades nous ont paru bénéficier de l'alternance des cures d'ouabaïne, de digitaline et d'adonidine.

Deux de nos malades, anciens rhumatisants ont à la fois des lésions aortiques et mitrales. Chez l'un d'eux (obs. XIII) l'équilibre cardiaque est facilement maintenu par le mélange adonidique à raison d'une cure tonicardiaque toutes les dix semaines environ. L'autre, en état de grande insuffisance, alité depuis quinze mois avec des œdèmes énormes et des épanchements, se trouve bien des cures alternées de mélange adonidique, de digitaline et d'ouabaïne.

Enfin, chez les malades porteurs de sclérose pulmonaire, pour la plupart anciens syphilitiques, le mélange adonidique ou l'adonidine intraveineuse selon les cas, nous ont donné des résultats satisfaisants. Nous avons employé l'adonidine intraveineuse

dans les grandes insuffisances, concurremment à l'ouabaïne, réservant le mélange adonidoside-adonivernoside pour les insuffisances légères et moyennes des emphysémateux. Nous avons obtenu, en général, avec ce médicament des effets sédatifs très appréciables. Chez les malades porteurs d'œdèmes, nous lui avons associé la théobromine. Dans ces conditions il se produit une diurèse marquée, variable selon les cas.

Observation I

S. F., 49 ans, ouvrier agricole.

Il s'agit d'un ancien malade qui a déjà fait de nombreux stages dans le service.

Il a eu autrefois, étant au régiment, une crise de rhumatisme grave qui l'a tenu au lit six mois. Il a néanmoins mené ensuite une vie normale. Il a fait la guerre et pendant de longues années l'attention n'a pas été attirée du côté du cœur.

En 1925, il entre pour la première fois à l'hôpital.

Il se plaint de dyspnée d'effort et de fatigue rapide. A l'examen on trouve un souffle d'insuffisance mitrale et une arythmie complète. Les cavités droites sont légèrement hypertrophiées. Le foie est un peu gros, douloureux. Le malade a un teint subictérique. On ne trouve pas d'œdèmes des membres inférieurs et le malade dit n'en avoir jamais remarqué. Après un traitement de trois jours d'ouabaïne les symptômes s'amendent, la matité hépatique se réduit. Le malade sort du service.

Il revient ensuite deux fois en 1926, puis en 1927, à chaque fois en état de légère insuffisance cardiaque favorisée par les habitudes d'éthylisme du malade. Cette hyposystolie se réduit bien par l'ouabaïne. Pendant ces passages dans le service, on fait aussi un traitement antispécifique car la réaction de Bordet-Wassermann est positive. A noter qu'en 1926 à l'occasion d'une cure d'ouabaïne, on dut suspendre le médicament dès la deuxième injection, une bradycardie prononcée s'étant manifestée.

En juin 1927, il fait une première cure adonidique. Les 14, 15 et 16 juin le malade prend respectivement XX, XXV et XXX gouttes d'adonivernoside. Le traitement est bien supporté et donne un bon résultat ; la dyspnée a disparu ainsi que le subictère.

C'est au cours de la cure suivante faite en février 1928 que nous observons personnellement ce malade. Il entre le 18 février dans l'état habituel d'insuffisance cardiaque légère et arythmie (arythmie complète par fibrillation auriculaire). Le foie est un peu gros. Il n'y a pas d'œdèmes. Le pouls est à 94. La T. A. à 10 1/2-7.

Les 20, 21 et 22 février le malade prend en deux fois XXX gouttes de mélange adonidoside-adonivernoside par jour. Il est maintenu au lit et au régime lacté. Le pouls, ces trois jours est trouvé respectivement à 64, 71, 62. Le 24 la tension artérielle à 12 1/2-7, le pouls à 64.

Parallèlement la matité hépatique diminue. Le pouls compté pendant tout le mois de mars, se maintient entre 60 et 70.

A l'occasion d'une autre défaillance cardiaque nous avons, chez ce malade, employé la digitaline dans les mêmes con-

ditions à raison de XX gouttes par jour pendant 3 jours. Avant le traitement le 13 avril 1928, le pouls était à 86. Les 14, 15 et 16 avril, jours de traitement le pouls est passé à 70, 66, 68. Les symptômes fonctionnels ont régressé.

Observation II

B. R , 16 ans, employé de banque.

Entre en novembre 1927 pour cardiopathie.

L'état général est mauvais, pâleur extrême, dyspnée accentuée. Dans les antécédents on ne retrouve pas de rhumatisme articulaire.

A l'auscultation du cœur on perçoit un gros souffle systolique de la pointe. Le pouls est rapide, par instants arythmique.

La percussion révèle une matité étendue d'une grande partie de l'hémithorax droit (épanchement du péricarde).

Le foie gros, douloureux, déborde de quatre travers de doigt de fausses côtes. On note également de la submatité et de l'obscurité respiratoire de la base droite. Le malade tousse et crache. La T. A. donne 9 1/2 comme maxima.

Traitement. — Les 21, 22 et 23 novembre, ventouses scarifiées sur le foie. Ouabaïne intraveineuse A la suite de ces piqûres d'ouabaïne se produisent des malaises, des vomissements. Cependant le 25 novembre le foie est très diminué de volume.

Le 30 novembre il se produit une petite crise de tachycardie. Du 1er au 3 décembre on refait un traitement d'ouabaïne. Le 2 décembre le malade sort de l'hôpital.

Le 15 décembre il entre de nouveau avec de la dyspnée

une forte hépatomégalie. Du 17 au 19 on fait trois injections intraveineuses d'adonidoside (1 mgr. 1/2) avec d'excellents résultats, mais quelques malaises se produisent le troisième jour.

Dans la première quinzaine de janvier, le malade reçoit quelques injections intraveineuses de salicylate de soude à 0 gr. 50. Puis le 24 janvier on refait le traitement par l'adonidoside intraveineuse. On doit s'arrêter après la deuxième piqûre, le traitement produisant des nausées le 2e jour. Cependant l'amélioration fonctionnelle est manifeste.

Au début de février le malade contracte la grippe ; le 4 février la température monte a 40. Il y a des râles de congestion aux bases. Le malade tousse beaucoup il est dyspnéïque. Le 10, une injection de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside fait disparaître la dyspnée et la stase pulmonaire.

Le 26 la température remonte à 38, le pouls est à 110, la T. A. à 8 (maxima).. Nous faisons alors les 27, 28 et 26 février trois injections intraveineuses d'adonidoside. Le pouls est à 105 le premier jour, 96 le deuxième jour et 94 le troisième (mesuré trois heures après l'injection). La température tombe.

Le 15 mars nouvelle poussée thermique. Le pouls est à 116, la T. A à 8 (max.) Nous faisons du 17 au 19 mars trois injections d'adonidoside. Le pouls mesuré comme plus haut est à 108, puis à 102, puis à 100. La T. A. maxima à 10 HG. Les poussées congestives fébriles cèdent définitivement. Au cours du dernier traitement les deux premières injections d'adonidoside ont été à 1 mgr 1/2 et la troisième à 1 milligramme seulement. De cette façon le traitement a

été bien supporté jusqu'à la fin. Il n'est pas survenu de nausées.

Observation III

Mlle T..., 50 ans.

Entre dans le service le 9 juin 1927 en état d'insuffisance cardiaque avec dyspnée et cyanose marquée. Quelques jours avant son entrée elle avait pris XV gouttes de digitaline pendant trois jours. Elle a présenté alors des signes d'intoxication digitalique avec nausées et ralentissement excessif du pouls qui à l'entrée est à 36-40.

A l'examen du cœur on trouve une sténose mitrale avec arythmie complète par fibrillation auriculaire. Le B.-W. est positif ; on commence un traitement au cyanure qui est suspendu, causant une diarrhée abondante.

Le 20 juin le ralentissement a disparu. Le pouls est arythmique. La T. A. est à 5 maxima.

Le 23 juin, à l'occasion de douleurs articulaires avec gonflement des jointures et élévation thermique, on met la malade au salicylate interveineux et *per os*.

Le 2 juillet les douleurs ont disparu. On continue quelques jours encore le salicylate.

Le 7 juillet on fait une injection de 1 mgr. 1/4 d'adonidoside puis une seconde le 8 (1 mgr. 1/2) Le pouls se maintient entre 80 et 90.

Le 13 juillet le pouls est à 89. On fait alors un traitement digitalique de trois jours à raison de XX gouttes par jour les 15, 16 et 17 juillet, la malade étant au lit et au régime lacté. Le pouls le premier jour est à 74, le deuxième à 73, le troisième à 63. A la suite de ce traitement la malade est

beaucoup mieux. Le 7 août les signes d'insuffisance réapparaissent, on donne à la malade XXV gouttes d'adonivernoside et on répète cette dose les 8 et 9 août. L'amélioration est notable, mais le 19 août il faut recommencer le traitement. De trois semaines en trois semaines on reprend les cures digitaliques.

Les 21, 22 et 23 janvier on donne XXX gouttes d'adonivernoside. L'effet est satisfaisant mais il faut recommencer du 29 au 31 janvier. Au début de février à la suite d'une poussée articulaire, on recours à nouveau à un traitement salicylé de dix jours.

C'est alors que nous commençons à suivre personnellement les cures cardiotoniques de cette malade.

Le 27 février son état fonctionnel réclame une nouvelle cure. Le pouls est à 85. La T. A. max. à 4. Du 28 février au 1er mars la malade reçoit XXX gouttes par jour du mélange des 2 glucosides adonidiques. Le pouls passe ces trois jours à 78, 68, 66. Le 2 mars la T. A. maxima est à 7. L'amélioration habituelle est constatée. Les trois jours de traitement ont été très bien supportés.

Le 11 mars, nouveaux signes d'insuffisance. Le pouls est faible à 95. Le 12 nous commençons un traitement digitalique de XX gouttes par jour. Dès le lendemain la malade donne des signes d'intolérance, vertiges, diarrhée, nausées. Le 14 on abaisse la dose à X gouttes. Le pouls est passé ces trois jours à 78, 66, 63. Il s'accélère les jours suivants ; le 27 mars on le trouve à 116 avec par moment un rythme bigeminé.

Le 3 avril il est à 98. Les 4, 5 et 6 avril cure adonidique, XXX gouttes par jour du mélange des 2 glucosides. Le pouls à 90, 88, 82.

L'amélioration persiste jusqu'au 19 avril où de nouveau apparaissent les signes de fatigue du cœur avec un pouls à 102. On donne alors les 20 et 21 avril soit deux jours seulement XX gouttes de digitaline. Le pouls à 74. La malade vomit.

Nouveau traitement digitalique de deux jours les 9 et 10 mai.

Le 28 mai la malade est fatiguée, le pouls à 118. On fait alors les 29, 30 et 31 un traitement par le mélange adonidoside-adonivernoside. On donne cette fois LX gouttes par jour, soit XXX gouttes le matin à 7 heures et XXX gouttes à 19 heures. Pendant ces trois jours nous avons pris le pouls à 9 heures, 12 heures, 17 heures et 20 heures. Nous avons trouvé :

	9 h.	12 h.	17 h.	20 h.
Le 29 mai.....	83	95	100	80
Le 30 mai.....	58	68	78	76
Le 31 mai.....	70	73	66	59

Les signes fonctionnels ont disparu. La malade se sent très bien. Malgré le ralentissement du pouls il n'y a pas eu de signes d'intolérance.

Observation IV

Madame L... Y., 60 ans, infirmière.

Entre la première fois dans le service en 1924 pour congestion pulmonaire. On trouve à ce moment une insuffisance mitrale avec fibrillation auriculaire et tachycardie désordonnée. Sortie pendant quelque temps de l'hôpital, elle rentre

le 24 septembre 1924 avec une arythmie complète, insuffisance cardiaque droite ; dyspnée, œdème malléolaire. Gros foie. On la traite par des cures successives de digitaline et d'ouabaïne, répétées tous les quinze jours. L'équilibre cardiaque rétabli est ainsi maintenu.

En avril 1927, on commence des cures cardiotoniques à l'aide de l'adonivernoside en gouttes à raison de XX, XXV et XXX gouttes par jour. En août l'équilibre a été maintenu grâce à ces cures successives. En septembre 1927, crise de dyspnée, œdème, trachycardie. On fait une saignée de 350 grammes et une cure d'ouabaïne. Puis on fait des cures successives de digitaline de vingt jours en vingt jours.

Nous lui faisons alors une première cure adonidique les 1er, 2 et 3 mars 1928 à raison de XXX gouttes par jour du mélange adonidoside-adonivernoside. Les signes fonctionnels cèdent comme après les autres cures ; le pouls, de 90 le 29 février passe à 84, 80, 72 pendant les trois jours de traitement. Néanmoins l'équilibre cardiaque semble durer moins longtemps qu'avec les cures de digitaline et les 12, 13 et 14 mars on donne XX gouttes de digitaline. Le pouls de 120 passe à 100, 92, 78.

Puis nouvelle cure adonidique du 8 au 10 avril avec XL gouttes par jour. Le pouls passe de 95 à 82. L'effet à une durée plus longue qu'avec la cure précédente d'adonidique.

Du 25 au 27 avril cure digitalique. Le pouls, à 94 avant la cure, passe le 1er jour à 90, le 2e à 88, le 3e à 82.

Le 19 mai début d'une troisième cure adonidique, avec cette fois LX gouttes en deux fois, soit XXX gouttes le matin à 7 heures et le soir à 19 heures. Le pouls qui était le 19 mai

à 95 a été pris pendant les trois jours de traitement à 9 h., 12 heures, 17 heures et 20 heures. Voici les résultats.

	9 h.	12 h.	17 h.	20 h.
19 mai.....	84	88	86	80
20 mai.....	82	88	80	76
21 mai.....	79	85	82	78

L'équilibre cardiaque est rétabli et dure jusqu'au 5 juin. Le 4 juin tachycardie accentuée (126). Nouveau traitement de trois jours à LX gouttes.

	9 h.	12 h.	17 h.	20 h.
5 juin.....	105	110	105	115
6 juin.....	102	103	100	88
7 juin.....	96	93	98	84

Bons résultats subjectifs.

Observation V

D. A., 62 ans, cultivateur.

Entre à l'hôpital le 29 février 1928, pour bronchite chronique avec emphysème.

On se trouve en présence d'une bronchite avec sclérose pulmonaire ; depuis trois semaines environ, est survenue une poussée aiguë de bronchite. Le malade apyrétique, à son entrée accuse avant tout une grosse gêne de la respiration.

Le teint est légèrement cyanosé.

Le foie, gros, un peu douloureux, déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

A l'auscultation on trouve des poumons encombrés de râles, de l'emphysème, surtout au niveau du poumon droit.

Le cœur présente un souffle systolique de la pointe.

La T. A. est 11-7.

Les réflexes tendineux et oculaires sont normaux.

Les 1er, 2 et 3 mars le malade prend XXX gouttes du mélange adonidoside-adonivernoside.

La respiration redevient facile, l'encombrement des bronches diminue. La cyanose de la face s'atténue.

Le pouls qui était à 88 le 29 février est le 1er mars à 75, le 2 mars 75, le 3 mars à 66.

La T. A. est trouvée le 4 mars 12-7. Dans les jours qui suivent, le malade est soumis à un traitement iodé.

Le 14 mars le pouls est trouvé à 78. A partir de ce moment il va s'accélérer de nouveau chaque jour.

Le 16 il est à 85.

Le 18 à 93. Le malade se trouve fatigué Il tousse beaucoup. La gêne à la respiration est réapparue. On recommence le traitement tonicardiaque.

Le 19, 20 et 21 mars le malade reçoit XXX gouttes du mélange adonidique. Parallèlement le pouls passe à 85, 75,72 et la T. A. de 10-6 à 11 1/2-7. L'amélioration, immédiate, se maintient jusqu'au 31 mars puis le pouls s'accélère de nouveau et la gêne respiratoire réapparaît.

Du 4 au 6 avril le malade reçoit trois injections intraveineuses d'ouabaïne Arnaud.

Le pouls est ralenti à la première injection de 95 à 80 le 5 avril à 86 et le 6 à 80. La dyspnée a complètement disparu à ce moment.

Observation VI

L. A., 35 ans, blanchisseur.

Entré dans le service en 1926 pour une hémiplégie d'origine spécifique. Ce malade en plus, fait chaque mois des crises d'épilepsie et est porteur d'un rétrécissement mitral.

Nous avons observé chez lui les premiers signes d'insuffisance cardiaque Dyspnée d'effort, léger œdème malléolaire.

Le 4 mars, il se trouve fatigué, il se plaint d'essoufflement. Le pouls régulier bat à 68.

Nous lui donnons pendant trois jours, du 5 au 7 mars, XXX gouttes de mélange adonidoside-adonivernoside. Le pouls est peu influencé (66-65-67) mais les symptômes fonctionnels s'amendent. La dyspnée et l'œdème disparaissent.

Nous avons lui fait faire la cure suivante avec la digitaline, à raison de XX gouttes par jour, pendant trois jours, les 28, 29 et 30 avril. Le pouls est également peu influencé (69-68-66).

L'insuffisance cardiaque légère d'ailleurs, disparaît comme la fois précédente.

Observation VII

M. J., 43 ans, peintre en bâtiment.

Ce malade est entré pour la première fois dans le service le 12 novembre 1927, en état d'insuffisance cardiaque.

On retrouve chez lui des antécédents de rhumatisme articulaire aigu. A 24 ans, il a eu une crise longue et grave. Pendant la guerre il dit avoir été soigné par cardiopathie.

A l'entrée le faciès est congestionné. On note un peu d'œdème des membres inférieurs. A l'auscultation on trouve un gros souffle d'insuffisance aortique. Le rythme est régulier. La T. A. est à 13 1/2-2.

On pratique d'emblée une saignée suivie d'une injection intraveineuse de 1/2 milligramme d'adonidine. On en fait une seconde de 1 mgr. 5 le lendemain. Trois jours après l'entrée, les œdèmes ont totalement disparu.

On fait une nouvelle série de 3 intraveineuses d'adonidine les 20, 21 et 22 novembre. On note la disparition complète de la gêne respiratoire, ainsi que des signes de congestion pulmonaire trouvés au début. Le B. W. étant positif, on fait également un traitement spécifique. Le malade sort en bon état le 12 janvier 1928.

Il rentre le 15 février pour une reprise de sa dyspnée et pour fatigue générale. Le foie est normal. Il n'y a pas d'oedèmes. La T. A. est de 13,5-2. Le pouls régulier est à 96. Nons lui faisons alors les 16, 17 et 18 février trois injections intraveineuses d'un mgr. et 1 mgr. 1/2 d'adonidine.

Ces trois jours, le pouls passe de 96 le 15 février à 92, 76, 72. Les signes fonctionnels disparaissent parallèlement.

Le malade sort en état d'équilibre huit jours après son entrée.

Observation VIII

Madame R... (J.).

Entrée une première fois dans le service en janvier 1926, avec des signes d'insuffisance cardiaque. Dyspnée d'effort accentué, légère cyanose du visage ; léger œdème malléolaire.

L'examen du cœur montre un gros souffle rude, rapeux, systolique, le maxima au niveau du 2e espace gauche. La matité cardiaque est élargie du côté des cavités gauches surtout. Le B. W. est positif. Il s'agit d'un ectasie de l'aorte.

On institue des traitements tonicardiaques à l'aide de la digitaline et de l'ouabaïne. En même temps, on met la malade au traitement spécifique. L'équilibre cardiaque revient peu à peu et se rétablit ensuite après chaque cure. La malade revient ensuite à l'hôpital deux fois avec des symptômes de toux spasmodique médiastinale qui cède aux injections d'acétylarsan et de cyanure. A plusieurs reprises chez cette malade la digitaline est assez mal supportée amenant des nausées et un ralentissement excessif du pouls.

En juin et juillet 1927, on fait deux traitements tonicardiaques avec XX gouttes par jour pendant trois jours d'adonivernoside. Puis de nouvelles séries de digitaline et d'ouabaïne. L'équilibre cardiaque se rétablit fort bien ainsi.

Nous avons observé cette malade depuis février 1928 et lui avons fait du 22 au 24 mars un premier traitement par le mélange adonidoside-adonivernoside. Le 21 mars la malade est essoufflée, le pouls bat régulier à 78. Les 22, 23, et 24 mars la malade prend XXX gouttes du mélange. Les signes fonctionnels disparaissent cependant que le pouls passe des trois jours à 95, 72, 71. L'équilibre cardiaque est retrouvé.

Au début de juin, nouvelle série de trois jours avec cette fois LX gouttes par jour du même médicament, soit XXX gouttes le matin à 7 heures et XXX gouttes le soir à 19 heures. Nous avons pris le pouls de la malade pendant les trois jours et le jour suivant à 9 heures, 12 heures, 17 heures et 21 heures. Il était à 78 le 7 juin avant tout traitement.

	9 h.	12 h.	17 h.	21 h.
	—	—	—	—
8 juin.....	58	56	62	49
9 —	60	58	59	54
10 —	55	53	57	52
11 —	60	54	59	52

Nous avons eu dès le premier jour une bradycardie prononcée, puisque deux heures après l'absorption de la deuxième dose de XXX gouttes. le pouls est tombe à 49. Une certaine gêne s'est manifestée le troisième jour, accompagnée de nausées. Le traitement semble avoir eu un effet sédatif assez marqué, la malade ayant, contrairement à ses habitudes, bien dormi pendant le traitement.

Observation IX

H. L., 69 ans, journalier.

Entré dans le service le 20 avril 1927, pour cardiopathie. Pas de maladies antérieures. Pas de syphilis reconnue. Le début des troubles remonte au 7 mars, ils ont débuté à la suite d'un refroidissement. Depuis ce temps, dyspnée nocturne, dyspnée d'effort. Ne travaille plus depuis trois mois. Depuis ce moment les jambes sont enflées.

A l'entrée le visage est boursoufflé. On note de grands œdèmes chlorurémiques avec ichtyose des jambes. La dyspnée est continuelle avec rythme de Cheyne-Stokes. Rien aux poumons.

Cœur : Gros cœur gauche pointe abaissée.

Clangor aortique.

Double souffle aortique à la base.

A l'entrée, rythme régulier avec T. A. 21 1/2-8 alternance du pouls.

Foie et rate : Normaux. Légère ascite.

Les urines sont rares, albumineuses 3/4 de litre à peine.

Réflexes rotuliens normaux achilléens faibles, pas d'Argyll. Pas d'autres signes de syphilis. Néanmoins le B. W. est trouvé très fortement positif.

Le 21 avril on purge le malade. On pratique une saignée de 250 grammes suivie d'une injection intraveineuse de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside. Le rythme de 92 avant la piqûre passe à 80 une heure après.

Le 22 avril, 1 mgr. 1/2 d'adonidoside.

Le 23 avril 1 mgr. 1/2 d'adonidoside, ventouses scarifiées.

En même temps on donne de la scille.

Le 26 avril on note une diminution marquée des œdèmes. Les urines sont à 2 litres. La T. A. est à 17 1/2-6 sans alternance. Par période reprise de la respiration à type Cheyne-Stokes. Le 29, plus d'œdèmes, ni de dyspnée, ni de Cheyne-Stokes.

Du 4 au 6 mai on fait trois injections intramusculaires d'adonidoside, elles provoquent une réaction douloureuse au point d'injection.

L'état général du malade est satisfaisant.

On maintient ensuite l'équilibre cardiaque par les cures suivantes :

Du 23 au 25 mai 1 mgr., 1 mgr. 1/2 et 1 mgr. 1/2 d'adonidoside intraveineuse.

Du 20 juin au 22 juin, XX gouttes, XXV gouttes et XXV gouttes d'adonivernoside.

15 juillet, XX gouttes d'adonivernoside.

16 juillet, XXV gouttes d'adonivernoside.

17 juillet, XXV gouttes d'adonivernoside.

20 août, même traitement.

21 août, même traitement.

22 août, même traitement.

1er septembre, 1/4 mgr. d'oubaïne.

2 septembre, 1 mgr. 1/2 adonidine.

3 septembre, 1 mgr. 1/2 d'adonidine.

20 octobre, adonivernoside XXV gouttes.

21 octobre, adonivernoside XXV gouttes.

22 octobre, adonivernoside XXV gouttes.

26 octobre, même traitement.

27 octobre, même traitement.

28 octobre, même traitement.

Du 22 au 24 novembre, on donne XX gouttes par jour de digitaline.

Puis nouvelle cure d'adonivernoside du 1er au 3 décembre.

9 janvier, adonidoside intraveineuse 1 mgr. 1/2.

10 janvier, adonidoside intraveineuse 1 mgr. 1/2.

11 janvier, adonidoside intraveineuse 1 mgr. 1/2.

16 février, digitaline XX gouttes, par la bouche.

17 février, digitaline XX gouttes par la bouche.

18 février, digitaline XX gouttes par la bouche.

Ces cures alternées maintiennent très bien l'équilibre cardiaque. On refait une nouvelle cure lorsque apparaît une légère dyspnée.

Le 11 mars nous trouvons le malade un peu fatigué, le pouls est à 80. Nous lui donnons les 12, 13 et 14 XL gouttes du mélange des 2 glucosides. Le pouls passe ces trois jours à 76, 70, 68 (mesuré à 13 heures les 2 doses étant prises à

7 heures et à 19 heures). Toute fatigue disparaît jusqu'au 19 avril. Le pouls est alors à 79. On fait cette fois une cure de digitaline les 20, 21 et 22 avril. Après la cure le pouls est à 72.

Le malade sort du service le 4 mai.

Observation X

B. L..., 59 ans, cultivateur.

Entré le 22 janvier 1928. Ne se souvient pas d'avoir été malade avant 1926. En décembre de cette année il aurait eu une congestion pulmonaire et depuis a toujours été soigné pour le cœur (digitaline). Il présente de temps en temps des crises de dyspnée survenant à 4 heures du matin et terminées par le rejet d'une expectoration mousseuse.

Il entre en état d'insuffisance cardiaque caractérisée par de la dyspnée, des œdèmes des jambes, un gros épanchement de la base droite.

L'auscultation du cœur révèle un double souffle aortique. La T. A. est à 20-3.

Traitement. — On fait une saignée de 250 grammes. On retire au Potain 2 litres de liquide pleural. Puis on injecte 1/2 l. d'azote et on injecte 1/4 de milligramme d'ouabaïne. Le soir on fait 1/8 de milligramme d'ouabaïne. Les 24 et 25 on renouvelle l'injection d'ouabaïne. Les symptômes s'amendent.

Le 27, on fait une nouvelle saignée de 250 cc. Le B.-W. étant positif on fait un traitement au cyanure.

Du 3 au 5 février le malade est traité par l'ouabaïne. Peu de résultats. On suspecte la présence d'un épanchement

pleural. La ponction évacue un litre qu'on remplace par 1/2 litre d'azote, ce qui explique le peu d'action du traitement par l'ouabaïne.

Le 10 février nous faisons une injection intraveineuse de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside. Le pouls ce jour là est à 100 avant l'injection. Nous renouvelons celle-ci le 11 et le 12. Le 13 le pouls est à 84. Le malade se sent beaucoup mieux. Les urines augmentent, les œdèmes des bourses et malléolaires diminuent. Le 14, ils ont presque disparu. Le malade urine 2 litres par jour depuis le deuxième jour du traitement.

Le 19 les œdèmes réapparaissent. Nous donnons alors du 20 au 22 XXX gouttes du mélange adonidoside-adonivernoside. Le pouls ne se modifie pas. Les urines augmentent. Puis après ponction de la plèvre gauche (1 l 1/2) le 23, on refait le même traitement les 25, 26 et 27. Le pouls cette fois est ralenti. Il passe de 112 à 92, 91, 85. Les œdèmes de nouveau disparaissent pour un temps, puis ils reviennent le 1er mars en même temps que les urines diminuent ; le 4 mars le pouls est à 108.

Du 5 au 7 mars nous donnons de nouveau XXX gouttes du mélange adonidoside-adonivernoside. Le pouls ralentit jusqu'à 88. Lesœdèmes diminuent peu. Du 12 au 14 nous faisons alors trois injections d'ouabaïne.Ce traitement qui, jusqu'alors n'avait rien donné détermine une grande amélioration. Une crise urinaire se produit, le malade urinant 3 litres par jour contre 1 litre auparavant. Les œdèmes des jambes diminuent beaucoup.

Le pouls d'ailleurs reste rapide. L'amélioration dure peu. Rapidement les œdèmes réapparaissent et la quantité des urines diminue. Du 19 au 21 on renouvelle sans résultat le

traitement par l'ouabaïne. Le 23 on ponctionne les plèvres. Le malade meurt le 24 mars. A l'autopsie on trouve un énorme ventricule gauche avec pan-aortite diffuse.

Observation XI

M., 59 ans, maçon.

Malade entré le 10 novembre 1927, pour bronchite ; en réalité, il entre en état d'insuffisance cardiaque avec dyspnée, gros œdèmes des membres inférieurs.

Il était déjà venu, en avril 1926, pour paralysie faciale droite d'origine centrale avec Argyll et abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Le B.W. était fortement positif. Chez ce tabétique on avait déjà constaté un double souffle aortique.

A l'entrée en novembre la base pulmonaire droite est mate, sans liquide pleural. Signes de tabès prononcés.

La T. A. est de 14 1/2-7. Le pouls régulier est bondissant. Il bat à 80.

Traitement. — Outre le traitement par le cyanure et le novarsénobenzol on soumet le malade à des cures tonicardiaques.

Du 16 au 18 novembre, ouabaïne.

Du 14 au 16 décembre, ouabaïne.

Du 22 au 24 janvier, ouabaïne.

Les troubles fonctionnels sont amendés après chaque cure, mais les œdèmes ne disparaissent pas complètement.

Du 1er au 3 février 1928, nous faisons trois injections intraveineuses d'adonidoside à 1 mgr. 1/2. Peu de résultats. Les œdèmes restent gros. On fait des mouchetures.

Puis du 6 au 8 février, du 20 au 22 et du 27 au 29 février,

on renouvelle les cures d'ouabaïne. Malgré ces traitements répétés, les œdèmes ne sont pas modifiés. Le 5 mars le pouls est à 100. Le malade est agité.

Du 9 au 11 mars, nous lui donnons en deux fois et chaque jour, XL gouttes du mélange d'adonidoside et d'adonivernoside. Le pouls mesuré chaque jour à un intervalle de temps égal entre les deux doses, donne, 82, 84, 76.

L'amélioration ne se maintient pas. On fait du 13 au 15 mars, une nouvelle cure d'ouabaïne. Le 16, le pouls est à 100. Il se produit une hémoptysie. Le malade meurt le 17 mars.

A l'autopsie nous trouvons un énorme ventricule gauche, un infarctus du poumon, de l'aortite diffuse, un foie cardiaque.

Observation XII

J. E., 21 ans, journalier.

Ancien malade du service venu en mars 1927 en poussée de rhumatisme articulaire aigu. Il avait déjà eu des crises depuis l'âge de 10 ans et à 15 ans le cœur avait été lésé. L'examen du cœur montre une insuffisance aortique. Le malade se plaint d'essoufflement, d'asthme nocturne et de palpitations. La T. A. est de 14/3. Mis au traitement salicylé, le malade sort guéri le 1er avril 1927.

Il revient le 28 janvier 1928 parce qu'il se trouve fatigué à la suite d'une grippe. La T.A. est 13-2 1/2.

Du 28 au 30 janvier et du 6 au 8 février, le malade reçoit deux séries de trois injections intraveineuses d'ouabaïne. On constate une amélioration. Le malade, cependant, semble présenter après le repas du soir des crises de tachycardie

paroxystique. Nous lui donnons alors de la quinidine.

Le 13 février on assiste à une de ces crises qui survient deux heures et demie après le diner. Le pouls est entre 110 et 150. Le malade a des éructations. Sa région épigastrique est ballonnée, douloureuse. Le 15, la crise se reproduit vers 20 heures, s'accompagnant de douleurs rétrosternales et dorsales. Le pouls est tantôt très rapide tantôt ralenti. On donne de la quinidine et de la teinture de belladone. Les crises se répètent, rythmées, semble t-il, par l'alimentation carnée. Le 21, électrocardiogramme, le malade ne présente pas de tachycardie auriculaire.

Du 1er au 3 mars, nous faisons au malade trois injections intraveineuses de 1 mgr. 1/2 d'adonidine. La mesure du pouls effectuée deux heures après chaque injection donne 78 le 29 février, et 76, 72, 70 les trois jours de traitement. Le malade sort le 4 mars en équilibre cardiaque. Il est revu le 15 mars ; il présente toujours des crises gastriques douloureuses le soir. On lui ordonne un régime alimentaire très serré et il repart après avoir pris pendant 2 jours XV gouttes de digitaline.

Observation XIII

M. R., 15 ans.

Insuffisances aortique et mitrale d'origine rhumatismale. Insuffisance cardiaque.

La première poussée de rhumatisme articulaire aigu fut observée à l'âge de 6 ans. Depuis cette époque, il y a eu une nouvelle poussée chaque année.

Ce malade est entré pour la première fois dans le service

le 18 juin 1926 à l'occasion d'une poussée particulièrement grave de rhumatisme. Dès son entrée, la matité cardiaque est trouvée très augmentée, débordant le sternum à droite de deux travers de doigt. La pointe bat, dans le 6e espace. On note en outre, du côté du poumon gauche une grosse matité avec signes d'épanchement remontant jusqu'à l'épine de l'omoplate.

La température à l'entrée est de 39, le pouls rapide.

Le 19 juin 1926, une ponction pleurale est faite et un traitement au salicylate *per os* et intraveineux est institué.

Progressivement, la matité cardiaque diminue, les bruits du cœur sont assourdis, on perçoit de gros frottements péricardiques. Ceux-ci disparaissent bientôt et, il persiste définitivement deux souffles, l'un d'*insuffisance mitrale*, l'autre d'*insuffisance aortique.*

Le malade sort du service le 20 juin 1927. Il rentre le 25 juillet pour de nouvelles douleurs rhumatismales. Depuis, il est revu périodiquement. Il n'y a pas de signes péricardiques. Les deux souffles d'I. M. et d'I. A. ont toujours persisté. On pratique régulièrement des cures de salicylate par voie intraveineuse et buccale.

Au début de mars 1928, le malade accuse de la fatigue générale. De l'essoufflement survient au moindre effort. La tension artérielle mesurée (tensimètre de Vaquez) le 4 mars, donne 9 pour la maxima avec un minima très faible et impossible à apprécier. Le pouls bat à 78.

Les 5, 6 et 7 mars, le malade, couché et au régime lacté prend en deux fois matin et soir XXX gouttes du mélange adonidoside et adonivernoside. Pendant ce traitement, on observe un léger ralentissement du pouls, le premier jour

à 72, le deuxième à 68, le troisième à 63. Le 8 mars la T. A. donne 12, 5 pour la maxima. Le malade se lève, se sent mieux. La dyspnée a disparu.

A la fin de mai, les mêmes symptômes réapparaissent. On donne cette fois XLV gouttes par jour du mélange adonidique.

Avant le traitement le 21 mai le pouls est à 76 et la T. A. à 9 1/2.

Les 22, 23 et 24 on donne XLV gouttes du médicament.

Le pouls le premier jour est à 71, le deuxième à 84, le troisième à 62 et le 26, la T. A. est à 13.

A nouveau les petits incidents d'insuffisance cardiaque ont disparu.

Observation XIV

L. D., 21 ans.

Ancien malade du service, qui a déjà eu en 1922 et en 1925 des poussées de rhumatisme articulaire aigu ayant provoqué un rétrécissement aortique.

Il revient le 19 avril 1926, en état d'insuffisance cardiaque, dyspnée d'effort, palpitations, douleur à la pointe du cœur. A l'examen on trouve un gros cœur gauche dont la pointe bat dans le 6e espace. Il y a à ce moment insuffisance et rétrécissement aortique. Quelques extra-systoles surtout post-prandiales. Foie normal. Le malade est soigné à ce moment par des cures d'ouabaïne à 10 jours d'intervalle qui réduisent bien l'insuffisance cardiaque. Au début de juin 1926, nouvelle pousssée articulaire ; nouvelle atteinte cardiaque. Adhérences péricardiques. Aux signes d'insuffisance

et de rétrécissement aortique vient de se surajouter un souffle d'insuffisance mitrale. Purgation, puis ouabaïne par cures successives. Amélioration.

En août 1926, nouvelle défaillance. Gros cœur gauche. Foie augmenté de volume. Œdème malléolaire le soir. Pouls bondissant. T. A. 15-3. Traitement par l'ouabaïne.

Puis nouvelles cures en octobre, novembre 1926. A ce moment surviennent des accidents de congestion pulmonaire. Du 7 au 9 novembre, on fait un 1er traitement digitalique. En trois jours, le malade prend L gouttes de digitaline. La fin du traitement est marquée par l'apparition de quelques extrasystoles.

Le 13 juin 1927, il rentre après avoir été 10 jours au régiment. Dyspnée marquée. Foie gros et douloureux, œdèmes des membres inférieurs, bases pulmonaires submates. Hypertrophie massive du cœur, portant surtout sur le cœur gauche. Choc en dôme. Souffle systolique de la pointe se propageant dans l'aisselle. Très gros souffle diastolique de la base. T. A. 15 1/2-2.

Le 17 juin on commence un premier traitement par l'adonivernoside, mais à ce moment éclate une poussée articulaire, elle est traitée par le salicylate intraveineux et *per os*.

Du 21 au 23 juin, on fait trois injections intraveineuses d'adonidoside (1 mgr. 1/2.) La dyspnée disparaît mais les œdèmes ne diminuent que très lentement.

Les 4, 5, et 6 juillet le malade prend XXV gouttes d'adonivernoside. Les œdèmes diminuent. Nouveau traitement les 21, 22 et 23 juillet et les 2, 3 et 4 août. Le malade va bien. Les œdèmes sont très réduits.

De septembre à décembre 1927, le malade reçoit plusieurs injections d'ouabaïne.

Les 11, 12 et 13 janvier 1928, nous revenons à l'adonivernoside et les 24, 25 et 26 à l'adonidine intraveineuse. Ce dernier traitement est renouvelé les 8, 9 et 10 février. A ce moment le malade contracte la grippe. Les œdèmes qui avaient presque disparu, réapparaissent énormes. On fait des mouchetures. Le 17, la température est revenue à la normale, le pouls est à 90. Le 18, 19 et le 20 on met le malade à l'adonidoside intraveineuse. Le pouls passe à 85, 84, 82. A la suite de ce traitement l'élimination des urines s'est considérablement améliorée, la quantité passant de 900 cc. le 17 à 2 litres 1/4 le 21.

Le 26 février, on pratique la ponction de la plèvre droite. Nous retirons 1 litre 1/2 de liquide clair et nous insufflons 1/2 litre d'azote. Le 27, le pouls est à 95. Nous mettons le malade au traitement par le mélange d'adonidoside et d'adonivernoside. Les 28, 29 février et le 1er mars le malade prend XXX gouttes de ce mélange. Le pouls passe à 98, 95 90. Au cours de ce traitement, le deuxième et troisième jour surtout, la quantité d'urines s'est notablement augmentée passant de 1 litre 1/2 le 27 février à 3 litres 1/4 les 29 février et 1er mars. Les œdèmes ont beaucoup diminué. Le malade se sent beaucoup mieux.

Puis le malade est soumis le 13 mars à une cure digitalique, à raison de XV gouttes par jour les 13, 14 et 15 mars. Le pouls de 95 le 11 mars passe à 90, 84, 86. Le troisième jour du traitement on observe un rythme trigeminé.

Du 27 au 29 mars, le malade prend de la digitaline puis du 10 au 12 avril, c'est une cure d'ouabaïne qui associée à

la scille, amène une crise urinaire et une fonte considérable des œdèmes. Chez ce malade il semble que l'alternance des trois cures digitalique, adonidique et strophantinique soit très favorable. Du 28 au 30 avril, nous lui avons donné de l'adonidoside puis du 12 au 14 mai de l'oubaïne après ponction préalable de la plèvre droite.

Observation XV

T. J., 68 ans, blanchisseur.

Emphysémateux hypertendu entré pour la première fois à l'hôpital le 28 mars 1927, en état d'insuffisance cardiaque. A ce moment poussée de bronchite aiguë. On trouve dans les 2 poumons de nombreux râles sous crépitants. On note un gros cœur gauche, sans souffle orificiel. Le pouls est irrégulier. Il y a un léger œdème malléolaire. On pratique à ce moment une saignée suivie d'une injection de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside intraveineuse. Les deux jours suivants le malade reçoit deux injections d'ouabaïne intraveineuses. Les symptômes s'atténuent. Le malade reçoit ensuite les 7, 8 et 9 avril trois injections intraveineuses d'un mmg. 1/2 d'adonidoside. L'œdème malléolaire disparaît. Le 17 avril le malade sort en équilibre cardiaque.

Le 27 avril 1928, il entre dans notre service avec de gros œdèmes des jambes. L'essoufflement est extrême. La T. A. est de 20-5, le pouls à 110. Les urines sont rares.

Le 28, on pratique une saignée de 300 grammes et on fait le jour et les deux suivants, une série de trois injections intraveineuses d'adouidoside. Le pouls au début à 95, et le deuxième jour à 79, le troisième jour à 54. La quantité d'u-

rine augmente de 300 cc. le jour de l'entrée, l'émission atteint 2 litres dès la deuxième injection. Les œdèmes diminuent puis disparaissent.

Le 2 mai 1928, le malade présentait encore des crises de dyspnée avec cyanose, on commence une série d'injection d'ouabaïne. La première injection ayant déterminé un ralentissement excessif du rythme cardiaque à 45, on interrompt le traitement. Les 11, 12 et 13 mai, une série d'ouabaïne est faite sans amener cette fois de ralentissement très marqué, le pouls étant à 57 le 10 mai et à 53 le 14. La T. A. est à 15-6.

Observation XVI

D. E., 69 ans, employé d'hôtel (plongeur).

Ancien malade qui est déjà venu dans le service le 23 juillet 1926 pour fatigue générale, dyspnée d'effort, œdème des jambes avec godet très accentué. Il y avait oligurie. Le volume du foie était normal. Les bruits du cœur peu perceptibles, on ne constatait aucun souffle orificiel. La T. A. était de 15-9. La réaction B. W. fortement positive.

On fit le jour de l'entrée une saignée de 250 grammes. Puis une injection d'ouabaïne ; celle-ci fut renouvelée les jours suivants. Journellement on donna de la théobromine. On fit deux séries de trois injections d'ouabaïne et dans l'intervalle un traitement hydrargyrique et le malade sortit le 17 août en équilibre circulatoire.

Il revient dans le service le 20 février 1928 pour essoufflement et oppression durant depuis une semaine. L'auscultation montre des signes d'emphysème très accentués, des

râles de bronchite disséminés, de la submatité aux bases surtout à droite. Le foie est normal. Les bruits du cœur sont très faiblement perçus. La T. A. est de 16 1/2-8, le pouls à 80.

Nous pratiquons alors une petite saignée et mettons le malade au traitement tonicardiaque par le mélange d'adonidoside et d'adonivernoside. Le malade en prend XXX gouttes en deux fois les 21, 22 et 23 février (à 7 heures et à 19 heures).

Ces trois jours le pouls mesuré à 13 heures passe à 70, 64, 62. L'amélioration est rapide. La dyspnée s'amende. Une crise urinaire s'établit. Du 1er au 6 mars le pouls se maintient entre 62 et 66. Le malade sort en bon état.

Observation XVII

C.-A. M..., 55 ans, maçon.

Entre le 21 janvier 1928 pour congestion pulmonaire bilatérale. Signes d'emphysème. Râles humides et sibillances. Expectoration mucopurulente. Dyspnée.

Cœur un peu dilaté dans ses cavités droites surtout. Pas de souffle orificiel. B. W. positif.

Le jour de son entrée, nous lui faisons une saignée de 200 grammes suivie d'une injection intraveineuse de 1/4 de milligramme d'ouabaïne, injection renouvelée le lendemain et le surlendemain. La dyspnée s'atténue. Le 7 février le pouls est à 78. On donne pendant trois jours XXX gouttes par jour de mélange adonidoside-adonivernoside prises en deux fois à 7 heures et à 19 heures. Le pouls est pris à 13 heures. On compte le premier jour 70 pulsations, le

deuxième 66, le troisième 60. Du 15 février au 25 le pouls se maintient entre 60 et 70.

Le malade sort en très bon état fonctionnel.

Observation XVIII

P. F..., 66 ans, journalier.

Est entré dans le service le 8 juillet 1927 pour dyspnée et œdème des membres inférieurs ayant débuté il y a un mois. A l'examen on note un faciès congestionné avec dilatation des vaisseaux. Le cœur est gros. Sa pointe est déviée à gauche. Il n'y a pas de souffle orificiel. T. A. 13 1/2-8. On trouve des signes de sclérose pulmonaire étendue; des râles de congestion, des bases mates. Pas de liquide à la ponction. Le foie est un peu gros et douloureux. Il y a de gros œdèmes des membres inférieurs remontant jusqu'aux lombes.

Traitement. — A l'entrée, saignée de 300 grammes suivie pendant trois jours d'une injection intraveineuse d'adonidoside (1 mgr 1/2 par injection). Les œdèmes regressent lentement. Le 20 juillet ils ont disparu. L'équilibre est obtenu. On fait un traitemant de « consolidation » les 20, 21 et 22 juillet avec XX gouttes par jour d'adonivernoside. Puis du 2 au 4 août avec XXV gouttes. Du 8 au 10 août on reprend une série de trois intraveineuses d'un mgr. 1/2 d'adonidoside et du 25 au 27 août on donne XX gouttes par jour de digitaline.

Le 6 septembre les œdèmes et la dyspnée réapparaissent. On fait alors du 8 au 10 septembre une série d'injection d'adonidoside qui réduit l'insuffisance cardiaque, puis du 15 au 17 on donne XX gouttes par jour de digitaline. L'état est

excellent ; on le maintient par des cures mensuelles d'ouabaïne.

Le 30 janvier 1928, nous reprenons une cure par l'adonidoside à raison de 1 mgr. 1/2 pendant trois jours. Le malade est en bon état.

Le 26 février 1928 le pouls est à 62, la T. A. de 11-5. Nous donnons à notre malade les 27, 28 et 29 XXX gouttes du mélange d'adonidoside et d'adonivernoside. Le pouls est le premier jour à 60, le deuxième à 60, le troisième à 55. La T. A. le 1er mars est à 14 1/2-8. Le malade se sent très bien.

Du 24 au 26 mars nouvelle cure d'ouabaïne. Le pouls se maintient entre 60 et 66. La T. A. passe de 11-7 à 13 1/2-7.

Le 16 avril la dyspnée réapparaît, on fait une saignée de 250 grammes et une série de trois jours d'ouabaïne. L'équilibre se rétablit.

Observation XIX

L. G..., 36 ans.

Malade traité en 1927 pour céphalées tenaces par le novarsénobenzol (B. positif). Tous les hivers, bronchites.

Entre le 11 mars 1928 en crise d'étouffements. Chez lui il était alité depuis huit jours pour oppression et bronchite aiguë. Il entre en pleine crise de dyspnée. A l'auscultation, des sibilances remplissent les 2 champs pulmonaires. Cœur rapide à 130. Pas de souffles orificiels. Foie gros et douloureux. Léger œdème du dos des pieds. C'est une sclérose pulmonaire en état d'insuffisance cardiaque.

On pratique une saignée de 250 centimètres cubes et aussitôt après une injection intraveineuse de 1 mgr. 5 d'adonido

side. Le soulagement est immédiat; 1/4 d'heure après l'injection le pouls tombe de 130 à 90. Le lendemain le pouls est trouvé à 110. On renouvelle l'injection d'adonidoside, de même que le surlendemain. Ce troisième jour avant l'injection le pouls est à 102. L'amélioration est très nette ; dès le 15 mars, le malade se lève, toute dyspnée a disparu ; le pouls est à 95.

Du 28 au 30, le pouls s'étant de nouveau accéléré à 105 on fait une nouvelle série d'adonidoside. Le pouls à 95, 86, 86. L'équilibre cardiaque est réalisé. Le malade reprend un traitement antispécifique. Avant qu'il ne quitte le service, du 28 au 30 avril, on donne pendant 3 jours XX gouttes de digitaline et il sort de l'hôpital en état d'équilibre cardiaque.

Observation XX

L. A..., 53 ans, journalier.

Entré déjà dans le service le 11 janvier 1927 en état d'insuffisance cardiaque droite. Dyspnée accentuée depuis plusieurs années, œdèmes des membres inférieurs. Foie douloureux et augmenté de volume.

Cœur en arythmie complète. Pouls: 90. T. A. 13-9.

Pas de souffle orificiel.

Poumons congestionnés aux bases surtout à droite.

Signes d'épanchement léger à la base gauche.

Traitement. — Le 11 juillet, jour de l'entrée saignée de 250 cc. suivie d'une injection intraveineuse de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside. Le B. W. étant positif, on commence un traitement spécifique. La dyspnée cède un peu ; la diurèse augmente. Néanmoins les œdèmes diminuent peu. Le 16 juillet

ils se développent à nouveau. Les 18, 19 et 20 juillet on donne alors 3 milligrammes d'adonivernoside par la bouche associés à 1 gr. 50 de théobromine. Les urines augmentent considérablement. Le 30 juillet, les œdèmes ont presque complètement disparu. Le malade sort fin août en état d'équilibre cardiaque. Il revient dans notre service le 23 janvier 1928, asystolie droite comme la fois précédente. Gros œdèmes des membres inférieurs. Congestion aux bases, œdème du visage. Grosse ascite libre.

Arythmie complète. Pas de souffle orificiel.

Traitement : Ponction d'ascite (5 litres), une saignée de 250 grammes et injections de 1/4 de milligramme d'ouabaïne intraveineuse. Même injection les 24 et 25 janvier. On recommence le traitement du 30 janvier au 1er février. On l'accompagne de mouchetures. Le rythme le 31 janvier apparaît couplé. Les œdèmes persistent ; l'ascite semble se reproduire.

Les 6, 7 et 8 février, nous donnons XX gouttes de digitaline. On observe une légère diminution des œdèmes. Le malade urine par jour 1 litre 1/4, plus que précédemment. Le 8 nous retirons de nouveau 4 litres d'ascite. La diurèse augmente après cette ponction, le malade urine 2 litres 1/2 le 9. Cette quantité se maintient pendant quelques jours puis de nouveau s'abaisse ; le 18 elle est ramenée à un litre. Le pouls est à 86.

Du 19 au 21 février, on fait trois injections intraveineuses de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside. Les urines passent à 1 litre 1/2, 1 litre 3/4. Le malade se sent mieux, moins oppressé. Les œdèmes ont diminué. Le pouls a été peu influencé. Du 25 au 27 nouvelle cure d'adonidoside. Le 27, on retire encore

3 litres 1/2 d'ascite. Le 1er mars, la quantité des urines qui avait légèrement augmenté retombe de nouveau à moins d'un litre.

Du 2 au 4 mars, cure d'ouabaïne. Le malade urine peu, malgré l'association de la théobromine. Il est bientôt nécessaire de refaire une ponction d'ascite. Le pouls est rapide, à 115, faible. On met le malade du 6 au 8 mars à la digitaline (XX gouttes par jour). Aucun résultat. Nous lui donnons ensuite du 9 au 11, XXX gouttes, XL, XL de mélange adonidoside-adonivernoside. L'état est très grave. Le 13 on retire 5 litres d'ascite.

Le malade meurt le 13 au soir.

A l'autopsie on trouve un cœur énorme. Les ventricules droit et gauche sont très dilatés. Foie infiltré. Légers épanchements pleuraux.

Observation XXI

D. I..., 54 ans, infirmier.

Ancien malade emphysémateux qui revient périodiquement dans le service en état d'insuffisance cardiaque. Signes de bronchite chronique et d'emphysème. Le cœur dilaté, bat régulièrement. Pas de souffle orificiel.

D'abord traité par l'ouabaïne avec d'excellents résultats, les cures successives ne donnant plus les mêmes résultats, le malade est soumis au traitement digitalique. La dernière cure de digitaline que nous avons suivie a été faite du 31 janvier au 2 février. Les résultats furent médiocres.

Du 5 au 7 février, nous faisons une injection intraveineuse d'adonidoside (1 mgr. 1/2). Le malade accuse une grande

amélioration, supérieure à celles obtenues par les cures digitaliques.

Le 12 février le pouls est à 72.

Du 13 au 15 nouveau traitement par l'adonidoside. Une heure après chaque injection le pouls est trouvé à 64, 64, 62.

Le 24 février le malade sort en parfait équilibre cardiaque.

Observation XXII

B J..., 68 ans, ouvrier agricole.

Entré le 4 février 1928, pour essoufflement et enflure considérable des jambes. Tousse depuis longtemps, surtout l'hiver. Malade en état de misère physiologique.

Poumons : Sibilances aux bases.

Signes d'emphysème très étendu.

Cœur : Les bruits faibles sont entendus au maximum au niveau de l'épigastre où bat la pointe.

Pas de souffle orificiel.

Les œdèmes très marqués s'étendent jusqu'aux genoux et atteignent les bourses.

Le foie très augmenté de volume dépasse de trois travers de doigt le rebord costal.

La T. A. à l'entrée est de 14-5, le pouls à 96.

Traitement :

Le 6, injection intraveineuse d'un mgr. 1/2 adonidoside.

Le 7, injection intraveineuse d'un mgr. 1/2 adonidoside.

Le 8, injection intraveineuse d'un mgr. 1/2 adonidoside.

Le pouls mesuré deux heures après chaque injection ces trois jours a 86, 73, 72. Dès le 8, les œdèmes des jambes ont considérablement diminué. Les urines ont beaucoup aug-

menté. Il n'a pas été possible de les recueillir, le malade urinant sous lui. Le 10, le pouls est à 68. Les œdèmes ont presque entièrement disparu. Le foie a beaucoup diminué depuis l'entrée.

Le B.-W. étant positif on commence un traitement novarsénobenzolique.

Le 15, le malade est fatigué de nouveau, le pouls est à 98.

Le 16, 17 et le 18 on lui donne XX gouttes de digitaline. Le pouls passe à 90, 92, 78. L'amélioration obtenue ne dure que peu. Les œdèmes réapparaissent rapidement. Le 3 mars le pouls est à 106. On fait le 5 mars une injection intraveineuse d'adonidoside. Le malade meurt le 6 mars.

A l'autopsie : myocardite, — cœur feuille morte — foie muscade, épanchement sérofibrineux de la plèvre gauche.

Observation XXIII

B. J.. , 59 ans, journalier.

Ancien malade déjà venu dans le service en août 1925, pour asthénie et bronchite.

Revient le 27 février 1928 pour bronchite chronique avec emphysème.

Ce malade est infirme depuis l'âge de 10 ans, il est porteur d'une cyphose et d'une scoliose très accentuées.

A l'auscultation on trouve une respiration très prolongée et des ronchus des deux côtés. Les bruits du cœur sont normaux. Le rythme est régulier, rapide. Le malade est fatigué, dyspnéique. La tension artérielle est 10 1/2-7, le pouls à 124.

On pratique les 28, 29 février et 1er mars trois injections

intraveineuses d'adonidoside (1 mgr. 1/2). L'état s'améliore rapidement. Le pouls à 120, 108, 95 (deux heures après l'injection). La T. A. le 2 mars est à 13-8, le pouls à 88.

Le 8 mars, la dyspnée réapparaît, le pouls est à 112. Les 9, 10 et 11 mars nous donnons au malade en 2 fois XXX gouttes du mélange des deux glucosides adonidiques. Le pouls compté à 13 heures donne ces trois jours : 106, 100, 91.

L'équilibre de nouveau rétabli, on recommence ce même traitement les 19, 20, 21 mais en donnant cette fois XL gouttes d'adoverne par jour. Le 19, le pouls est à 112, la T. A. à 10 1/2-7. Les 3 jours du traitement le pouls passe à 110, 106, 95 et la T. A. 12 1/2-7 1/2.

L'état cardiaque est maintenu en avril par une cure de 3 jours adonidoside intraveineuse et en mai, par une cure digitalique faite du 12 au 14 mai à raison de XX gouttes par jour.

Observation XXIV

B..., 82 ans, ancien journalier.

Ce malade arrive le 24 janvier 1928 en état d'insuffisance cardiaque droite. Le visage est cyanosé, le foie gros et douloureux. Il y a de l'œdème des jambes. Les poumons sont encombrés de râles de congestion Le cœur est en arythmie complète. La T. A. est de 11-6

On fait le jour de l'entrée une saignée de 200 cc. suivie d'une injection intraveineuse de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside. On renouvelle l'injection trois jours de suite. L'insuffisance

cardiaque disparaît après ce traitement. Le B.-W. étant positif, le malade est mis au traitement spécifique.

Du 7 au 9 février, nouvelle série de 3 injections d'adonidoside. Les œdèmes ont presque complètement disparu. Le pouls en arythmie complète est à 100.

Du 19 au 21 février nous donnons au malade XXX gouttes par jour du mélange adonidoside adonivernoside. Le pouls est peu influencé. Les œdèmes ne disparaissent pas complètement. Le 22, on ponctionne la plèvre droite et on retire un litre de liquide. Du 25 au 27 nous renouvelons le traitement précédent. Les résultats sont faibles. La dyspnée reparaissant progressivemeut on fait une saignée de 500 grammes, une injection intraveineuse de 1 mgr. 1/2 d'adonidoside. Le lendemain le malade se sent mieux. L'oppression a disparu.

Puis du 5 au 7 mars nouvelle cure d'adonidoside. L'équilibre circulatoire se maintient.

Le 12 mars on fait une injection intraveineuse d'ouabaïne, la dyspnée ayant repris. Pas d'amélioration. La dyspnée augmente. Le 13 on renouvelle l'injection, mais après avoir fait une évacuation pleurale de 500 centimètres cubes. On note alors une sédation évidente des troubles. Le 14 on fait la troisième injection d'ouabaïne. Le pouls s'est ralenti de 106, le 11 mars, à 92 le 14.

Le 20 mars de nouveau les œdèmes des membres inférieurs réapparaissent. On ponctionne le 24, 250 centimètres cubes de liquide pleural et on fait du 24 au 26 trois nouvelles injections d'ouabaïne. Le pouls se maintient aux environs de 105.

Puis la dyspnée réapparaît, le pouls le 2 avril est à 135.

On donne alors du 3 au 5 avril XX gouttes par jour de digitaline, ce qui ramène le pouls à 106 et réduit les signes fonctionnels.

Le malade sort sur sa demande le 28 avril. Il revient le 7 mai en état d'insuffisance complète : œdèmes, jambiers, gros foie, épanchement pleural bilatéral, orthopnée, cyanose, rythme de Cheyne-Stokes.

On évacue les épanchements et on fait le 8 mai 1 mgr. 5 d'adonidoside. Peu d'amélioration. Le lendemain nouvelle injection après saignée de 250 grammes, troisième injection le 10 mai. La dyspnée cède et les œdèmes diminuent. Puis du 15 au 17 mai, cure d'ouabaïne renouvelée du 29 au 31 mai après évacuation des plèvres. L'équilibre cardiaque se maintient, mais pour peu de temps.

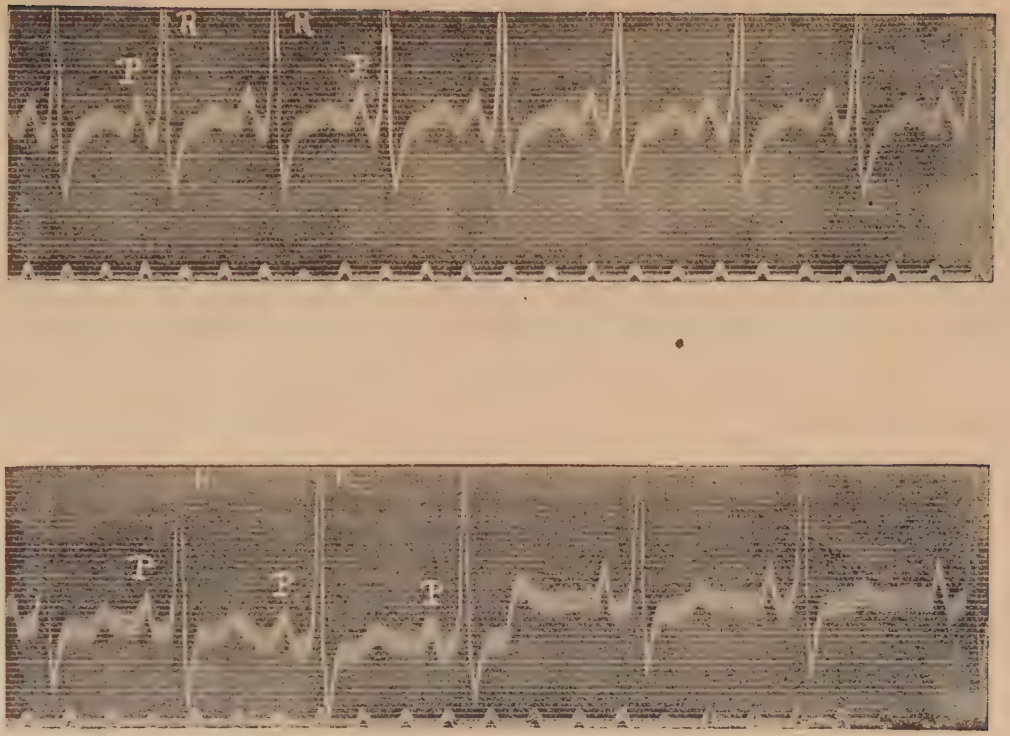

Fig. 1-2 — Insuffisance ventriculaire gauche chez une femme hypertendue : avant l'injection, fréquence 120 ; après injection intraveineuse de 1 milligr. 5 d'adonidoside, ralentissement du rythme à 80, petit allongement de l'intervalle P. R.

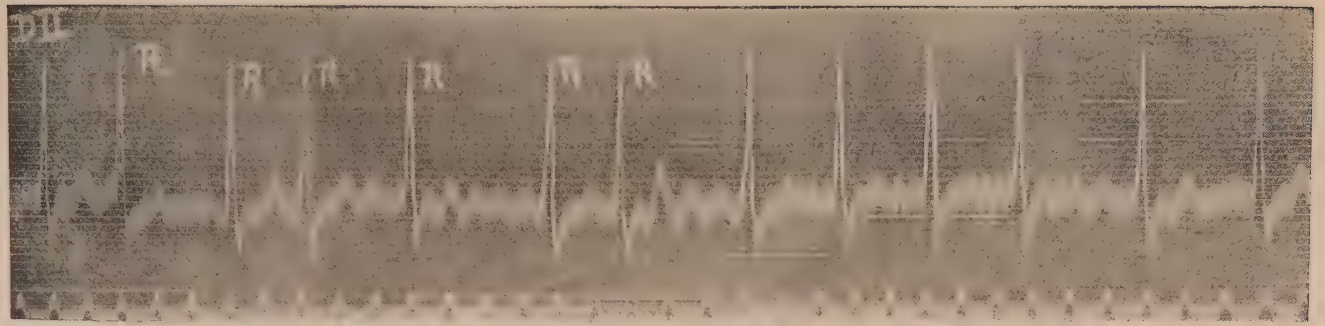

Fig. 3. — Insuffisance mitrale. Arythmie complète des ventricules par fibrillation auriculaire : une forte hépatomégalie, oblige à recourir à l'injection intraveineuse. Avant l'injection, tachyarythmie : fréquence moyenne 120-140.

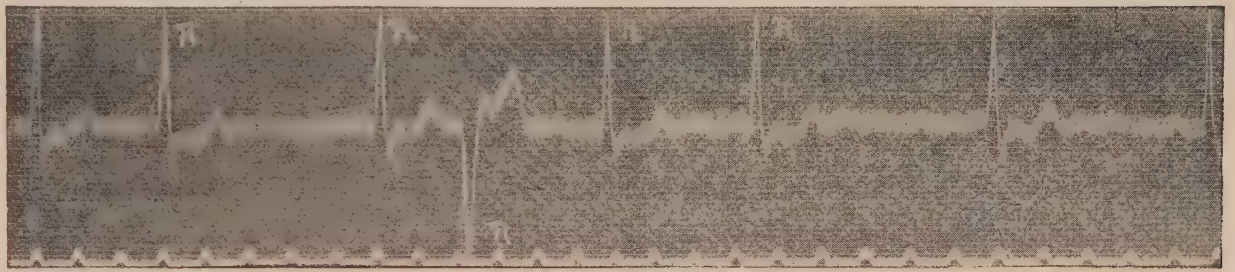

Fig. 4. — Après injection de 1 milligramme et demi d'adonidoside, à la 10e minute, ralentissement ventriculaire à 60-80. Flèches ventriculaires prématurées et déformées.

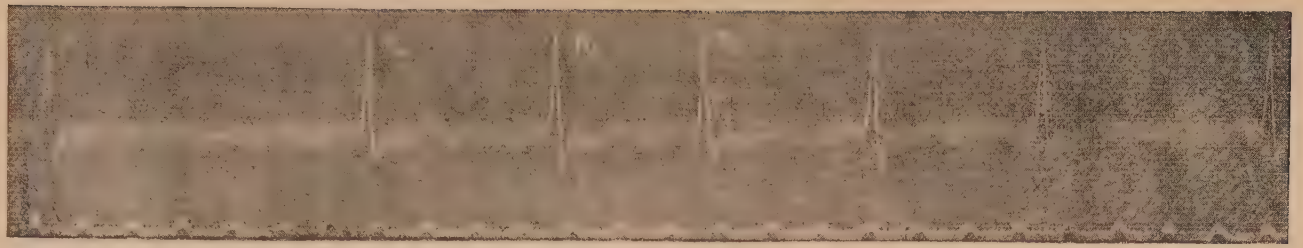

Fig. 5. — A la 25e minute, ralentissement à 70-80 avec des pauses de 7/5e seconde.

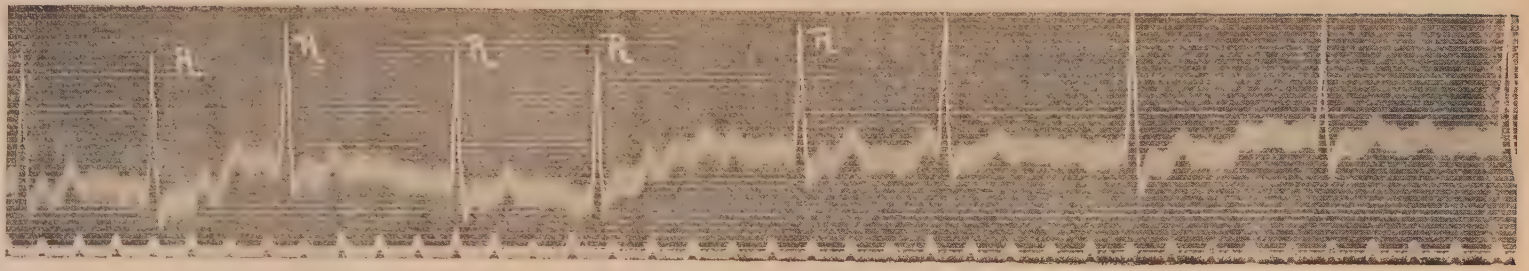

Fig 6 — Ce ralentissement est sans durée, dès la 35e minute le rythme s'accélère Deux heures plus tard on note des vagues d'accélération à 120 et des ralentissements à 70 80. Dans la journée le rythme se maintient à 100-120, le traitement est poursuivi pendant trois jours ; les urines augmentent, la dyspnée disparaît, le foie réduit son volume.

Nous devons ces électrocardiogrammes à M. le Docteur Lutembacher. Ils ont été publiés dans la *Pratique médicale française* (mai 1928).

CONCLUSIONS

On a reconnu depuis fort longtemps à l'adonidine une action sur le cœur qui se rapproche de celle de la digitaline.

Néanmoins, jusqu'ici, les glucosides isolés de l'Adonis n'ont pas satisfait aux besoins de la Clinique par suite de leur activité inégale.

Il semble que les deux glucosides : « adonidoside » et « adonivernoside » isolés par MM. Mercier présentent une action fixe, comme le montrent :

I. — Les constatations expérimentales.

II. — Les faits cliniques.

Les glucosides de l'Adonis Vernalis que nous avons étudiés ici ont les mêmes effets que la digitaline et l'ouabaïne sur l'excitabilité, la conductibilité et la contractilité du cœur. Néanmoins ces effets sont différents par leur intensité et surtout par leur durée.

Dans la pratique, et en tenant compte de ces propriétés, l'adonidoside et l'adonivernoside présentent des indications particulières qui leur donnent une place à côté de la digitaline et de l'ouabaïne.

Vu : le Président de la thèse,
BEZANÇON

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Albertoni (P.). — Sull' Adonis aestivalis. *Ann. di chimica et di farmacologia*, 4e série, 5 (1887), 198-204.

Altmann. — Ueber Adonis Vernalis. *Verhandlungen des Vereins für innere Medicin zu Berlin*, 4 (1884-1885), 67-74.

— Ueber Adonis Vernalis. *Deutsch. Med. Wochensch.*, 10 (1884), 445-449.

Arnaut. — A propos de l'action diurétique des préparations d'Adonis Vernalis. *Gazette des Praticiens*, 20 (1913), 334-337.

Aubarède (H.). — Contribution à l'étude des propriétés physiologiques et thérapeutiques, et des indications de l'Adonis Vernalis. *Thèse doct. Méd. Montpellier*, 1926.

Barié (E.). — Thérapeutique des maladies du cœur et de l'aorte. Paris (1898), 152-154.

— Traité des maladies du cœur, 3e édition. Paris, Vigot, 1912, p. 1087.

Bechterew (W.). — Ueber die Bedeutung des gleichzeitigen Gebrauchs der Bromide und der Adonis Vernalis bei *Epilepsie*. *Neurol. Centralbl.*, 13, 1894, 838-843.

— Ueber die Bedeutung der Cardiaca bei der Behandlung der Epilepsie. Neurol. *Centralbl.* 17 (1898), 290-294.

Beckhard. — Adonigen, ein neues Kardiacum. *Tierarztl. Rundschau* (1921).

Biau (A.). — L'Adonis Vernalis dans le traitement des maladies du cœur. *Thèse doct. Méd. Lyon* (1907).

Bignon (L.). — L'Adonis Vernalis, médicament diurétique et tonicardiaque. *Le Bulletin Médical*, 27 (1913), 391-393.

— De l'emploi de l'Adonis Vernalis dans les cardiopathies artérielles *Journal des Praticiens*, 34 (1920), 524-526.

Borgiotti (F.). — Studio clinico sull' azione terapeutica dell Adonis aestivalis. *Ann. di chim. et di farm.*, 4e série, 7 (1888), 3-26.

Botkin. — Adonis Vernalis. *Wien. Med. Bl.*, 6 (1883), 867.

Boyer (P.). — Sur une préparatiòn aqueuse d'Adonis Vernalis, *Bull. gén. de Thérapeutique*, 176 (1925) 265-269.

Boy-Teissier. — Quelques considérations sur l'Adonis Vernalis. *Marseille Médical*, 25 (1888), 172-176.

Bretin (P.). — L'Adonis Vernalis et ses falsifications. *Bull. Soc. Pharmacie de Lyon*, 38 (1921).

— L'Adonis Vernalis et ses falsifications actuelles (Etude de Matière Médicale). *Thèse doct. Pharm. Lyon* (1922).

Bubnow (N.). — Ueber die physiologische und thérapeutische Wirkung der Pflanze Adonis Vernalis. *St. Pétersburger Mediz. Wochensch.*, 4 (1879). 1-2.

— Ueber die physiologische Wirkung der Adonis Vernalis. *St. Pétersburger Mediz. Wochensch.*, 4 (1879) 256.

— Sur l'action physiologique et thérapeutique de la plante Adonis Vernalis sur la circulation sanguine. *Thèse inaugurale, St. Pétersbourg* (1880) (en russe).

— Ueber die physiologische und thérapeutische Wirkung der Adonis Vernalis Pflanze. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 33 (1883), 262-311.

Bufalini. — Sugli effeti diuretici dell' Adonis aestivalis. *Rev. des Sc. Med.*, t. XXXI.

Cervello (V.). — Sull' principio attivo dell' Adonis Vernalis. *Arch. per la scienze med.*, 5 (1881), 161-175.

— Sur le principe actif de l'Adonis Vernalis. *Archives italiennes de biologie*, 1 (1882), 89-96.

— Ueber den wirksamen Bestantheil der Adonis Vernalis. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.*, 15 (1882), 235-247).

— L'Adonis Vernalis nelle malattie di cuore. *La medicina contemporanea*, 2 (1885), 341-348.

— Sull' Adonis cupaniana. *Gezetta chim. italiana*, 84 (1885), 493.

Chevalier (J.). — Action pharmacodynamique de l'Adonis Vernalis. *Les nouveaux remèdes*, 30 (1913), 49-52.

— Action pharmacodynamique de l'Adonis Vernalis. *Bull. gén. de Thérapeutique*, 165 (1913) 305-309).

Cibot (E.). — Des médicaments toni-cardiaques autres que la digitale et la caféine. *Thèse doct. méd. Paris* (1904).

Citron (J.). — Vergleichende Expérimentalunter-suchunger über die Wirkung verschiedener Herzmittel. *Deutsche Med. Wochensch.*, 47 (1921), 1285-1287.

— Klinische Indikationen zur Anwendung von Digitalis und Adonis Präparaten. *Mediz. Klinik.*, 19 (1923), 170-171).

Collin (E.). — Adonis Vernalis (Revue de Pharmacie). *La Semaine médicale*, 4 (1884), 77.

Costa (J. M). — In cases illustrating the use of adonidine in dilated heart. *Phil. Med. Times*, 17 (1886-1887), 557.

Cuoghiconstantini (Mlle Luisa). — Nuove ricerche sulla localizzatione microchimica di alcaloidie glucosidi in alcune Ranuncalacee. *Atti. del R. Istituto veneto di scienze, lettere ed arti*, 71 (1911-1912), 1160.

Czakin-Tchatzkine (M.-L.). — L'Adonidine intraveineuse. *Thèse doct. Méd. Paris* (1926).

Derao (K.). — De l'emploi de l'Adonis amurensis et de son glucoside. *Jmidento Iji Kenkuwai*, Tokio (1863, n° 159), 6-10 (en japonais).

Dmitrenko (L. F.). — Ueber Adonigen bei einigen Tachycardien. *Münch. Med. Wochensch.*, 71 (1924), 104-105.

Durand (A.). — De l'action comparée des médicaments cardiaques, précédée d'une étude sur l'adonidine. *Thèse doct. Méd. Paris* (1885).

— De l'Adonis et de son principe glycoside : l'adonidine; étude physiologique et thérapeutique. *Bull. gén. de Thérapeutique*, 110 (1886), 63-70.

Fischer (E.).— Ueber Adonis einen neuen Pentit. Ber d. *Deutsche Chem. Gesel.*, 26 (1893), 633-639.

Foy (G.). — Adonis Vernalis. *Med. Press et Cir. London*, n. sér., 41 (1886), 403.

Fromherz (K.). — Herzwirksame Glykoside von Adonis Vernalis. *Münchener medizinischen Wochenschrift* (1923), Nr. 19, S. 818.

Fuckelmann (J.M.). — Beiträge zur Kenntnis der Bestandtheile und Wirkungen des Adonis Vernalis. *Inaug. Dissert. Rostock* (1911).

Gianni (G). — Sull' azione dell' Adonis vernalis nell' epilessia. *La Riforma medica* (1900, vol. I), 438-485.

Giannetti (G). — Sull' adonis aestivalis. Boll. d. sez. cult. d. sc. med. n. r. *Accad. d. fisiocrit. di. Siena*, 5 (1887), 372.

Giros (E.). — Acione biologica e terapeutica dell' Adonis vernalis e del suo principio attiva, l'adonidina. *Gior. med. d. r. esercito, Roma*, 38 (1890), 709-737.

Grasset (J.). — Adonis vernalis et Adonidine, leur action cardiovasculaire. *La semaine médicale*, 6 (1886), 49-50.

Guirlet (J.). — Etude physiologique et thérapeutique de l'Adonide et de son principe glucoside : l'adonidine. *Thèse doct. Méd. Nancy* (1888).

Hare (H.A.). — A study of the physiological and thérapeutic

effects of Adonidine. *The thérapeutic gazette*, 10 (1886), 217-221.

Harvier (P.) et Schédrovitsky (A.). — Action thérapeutique de l'Adonidine en injections intraveineuses *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 3e série, 50 (1926), 884-891.

— Action diurétique des injections intraveineuses d'adonidine chez les cardiaques. *Bull. gén. de Thérapeutique*, 177 (1926), 241-257.

— Action thérapeutique de l'Adonidine en injections intraveineuses. *Presse Médicale*, 1926, nº 40, p. 630.

Hauptstein (P.). — Vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit herzspezifischer Glykoside zweiter Ordnung. *Arch. f. exp. Path. u Pharmakol.* 1927, Bd. 126. H 1/2, S. 121-128.

Henneton (A.). — L'Adonis vernalis dans l'asystolie et les néphrites. *Thèse doct. Méd. Lille* (1909).

Henrijean (F.). — Contribution à l'étude expérimentale des analeptiques du cœur. *Bull. Académie roy. Médecine de Belgique*, 4e série, 24, (1910) 958.

— Recherches expérimentales sur le cœur et les médicaments cardiaques. *Bull. académie roy. Médecine de Belgique*, 5e série, 6 (1926), 472.

— Le cœur et les médicaments cardiaques. *Arch. internat. Médec. expérim.*, 2 (1926), 549-800.

Henrijean (F.) et Honoré (C.). — Recherches expérimentales sur l'Adonidine. *Mémoires cour. Acad. roy. Médecine de Belgique*, 20 (1909), fasc. 4, 1-74 et *Bull. Académie roy. Médecine de Belgique*, 4e série, 23 (1909), 363-366.

Henrijean (F.) et Waucomont. — Nouvelles contributions à l'étude des médicaments cardiaques. *Bull. acad. roy. Médecine de Belgique*, 5e série, 6 (1926), 301-306.

Heuvell (H.L.) Van Linden. — Klinische en physiologische waarnemingen omtrent Adonis vernalis en adonidine. *Thèse doct. Méd. Leiden* (1883).

Heyl (F.W.) Hart (M.C.) et Schmidt. (J.). — An examination of the leaves of Adonis Vernalis. *Journ. of the Amer. Chem. Soc.*, 40 (1918), 436-453.

Heymans (J.F.) et Heymans (C.). — Recherches physiologiques et pharmacodynamiques sur la tête isolée du chien. II. Sur l'influence respiratoire et pneumogastrique de l'adrénaline, de l'atropine, de la pituitrine, de la nocitine et des digitaliques. *Arch. intern. de Pharm. et de thérapie*, 32, 1926, 9, 41.

Hippe (H.). — Ueber ein neues Hermittel Adovern. *Therapie der Gegenwart*, 1928, Jgg. 69, H. 7, S. 235-236.

Huchard (H.). — Un nouveau médicament cardiaque, l'Adonis Vernalis et l'Adonidine. *Bull. et Mém. Soc. Thérap.*, 2e série, 12 (1885), 219-234.

— Un nouveau médicament cardiaque, l'Adonis vernalis et l'Adonidine. *L'Union Médicale*, 3e série, 41 (1886), 25 et 49.

— Thérapeutique Clinique. Paris, 1909, 269.

Ilyin (L.). — De la puissance d'action de l'Adonis et des caractéristiques de ses préparations. *Izvies. Imp. Voyenno. Med. Akad. St. Petersb.* (1904), 443-459 (en russe).

Inaba (Ch). — Ueber die Adonis Vernalis dialysata. *Schweizerische Med. Wochenschrift*, 1926, n° 47, S. 1153.

Jacobs (W.) et Hoffmann (A.). — The structural relationship of the cardiac poisons. *Journ. of Biol. Chemistry*, 67 (1926), 333-339.

Jansen (H.) et Koopmann (H.). — Klinische Erfahrungen über Präparat 1100 (Adovern). *Mediz. Klinik. Woch.*, April 1923, Jgg. 24, n° 16, S. 627-629.

Julliard. — Note sur l'Adonis Vernalis et l'Adonidine. *Bull. Travaux Soc. Médico-pratique*. Nouv. Sér. I (1884-85), 208-212.

Jung (L.) et Fontenaille (R.). — Recherches sur les propriétés pharmacodynamiques d'un glucoside de l'Adonis Vernalis, l'adonidoside. Soc. de Biologie de Lyon, Séance du 23 avril 1928 ; *Comptes rendus des Séances de la Soc. de Biol.*, Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1920, t. XCVIII, n° 15, 18 mai, p. 1338-1340.

Katzauroff. — Sur l'Adonidine en ophtalmologie. *Vestnik Ophtalmol. Kieff.* II (1894), 15-22 (en russe).

Kolda (J.). — Influence des cardiotoniques sur l'intestin isolé. *C. R. Soc. Biol.*, 95 (1926), 799-801.

Kromer (N.). — Ueber ein in der Adonis aestivalis L. enthaltenes Glycosid. *Arch. der Pharmacie*, 234 (1896), 452-458.

Lassalle (H.). — Recherches pharmacodynamiques et cliniques sur l'action de l'Adonidique (Travail du Labo. de Physiol. de la Faculté de Méd. de Toulouse). *Thèse de Toulouse*, 1927.

Lavrovski (A.N.). — Modifications de l'excrétion cutanée et pulmonaire dans les hydropisies sous l'influence de l'Adonis vernalis. *Thèse doct. Méd. Saint-Pétersbourg* (1891), en russe.

Lemoine (G.). — Note sur l'action diurétique de l'Adonis Vernalis. *C. R. Congrès Français de Médecine*, Lyon (1911), 232-239.

— Note sur l'action diurétique de l'Adonis Vernalis. *Gazette des Praticiens*, 19 (1912), 1-5.

— Action de l'Adonis Vernalis sur la tension artérielle. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3e série, 34 (1912), 687-690.

Lenhartz. — Discussion communication Altmann « Ueber adonis vernalis ». *Verhandlugen des Vereins für innere Medecin zu Berlin*, 4 (1884-1885), 77-78.

Lereboullet (P.) et Heitz (J.). — Les maladies du cœur et des vaisseaux en 1928. *Paris médical*, Baillière et fils, éditeurs, Paris, nº 27, 7 juillet 1928, p. 13.

Lesage (A.). — Note sur l'action physiologique de l'Adonis Vernalis. *C. R. Soc. de Biol.*, 8e série, 1 (1884), 479-481.

Levent (R.). — L'Adonis Vernalis. *Gazette des Hôpitaux*, 99 (1926), 1479-1480.

Leyden. — Discussion communication Altmann « Ueber Adonis Vernalis ». *Verhandlugen des Vereins für innere Medicin zu Berlin*, 4 (1884-1885), 79-81.

Linderos (F.). — Ueber einige Bestandheile der Adonis Vernalis. *Liebigs Annalen der Chimie*, 182 (1876), 365-366.

Löhr (H.). — Ueber die Behandlung von Herzkrankheiten mit Adonis Vernalis. *Zeitschrift für die gesamte expérimentelle Medizin*, Bd. 60, 3, u. 4 Heft (Eingegangen am, 14 Jannuar, 1928.

Lublinski. — Discussion communication Altmann « Ueber Adonis Vernalis ». *Verhandlungen des Vereins für innere Medicine zu Berlin*, 4 (1884-1885), 74-77.

Lui. — Sopra alcuni recenti trattamenti dell' epilessia. *Rivista speriment di Freniatria*, 21 (1895), 364-370.

Lutembacher (R.). — Action sur le cœur des glucosides de l'Adonis Vernalis. *Bulletin Médical*. Paris, 1928, nº 11, 7-10 mars, p. 285-291.

— Action sur le cœur des glucosides de l'Adonis Vernalis. *Pratique Médicale Française*. Paris, 1928, nº 5 *bis*, mai (B), p. 187-199.

Lutembacher (R.) et Mercier (L. et F.). — Etude expérimentale

des glycosides de l'Adonis Vernalis. Revue de Pharmacologie et de *Thérapeutique expérimentale*, t. I, 1927, novembre, in-8°, p. 87-96.

Luzzato. — Dell'adonide primaveride (Adonis Vernalis. *Rivista veneta d. scienze med.*, 2 (1885), 451.

Marfori (Pio). — Sull' adonis aestivalis. *La Sperimentale*, 59 (1887), 357-380.

Marie. — Structure des Renonculacées. *Thèse doct. sciences*, Paris, 1884.

Masslow (M.). — Zur frage der Krampfstillenden Wirkung von Adonis Vernalis und Digitalis. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, III (1926), 114-124.

Mayet (L.). — Adonis Vernalis, médicament cardio-rénal. *Gazette des Hôpitaux*, 95 (1922), 1544-1548).

Mercier (L.-J.). — Sur les constituants de l'Adonis Vernalis. *Les nouveaux remèdes*, 35 (1914), 1-5.

— Contribution à l'étude de l'action thérapeutique de l'Adonis Vernalis. *Bull. gén. de Thérapeutique*, 168 (1914), 133-136.

Mercier (F.). — Quelques nouveautés thérapeutiques. Deux nouveaux glycosides digitaliques : l'Adonidoside et l'adonivernoside, extraits de l'Adonis Vernalis (art. 18942). *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques.* Paris, 1927, t. VCIII, n° 23, 10 décembre, p. 845.

Mercier (F.) et L.-J. Mercier. — Action de la spartéine sur l'appareil cardio-accélérateur. *C. R. Soc. Biol.*, 93 (1925), 1468-1469.

Mercier (L. et F.). — L'Adonis Vernalis, étude chimique et pharmacodynamique. Revue de pharmacologie et de *Thérapeutique expérimentale*, t. I, n° 1, novembre 1927, in-8°, p. 1 à 73.

Michaelis. — Discussion communication Altmann « Ueber Ado-

nis Vernalis ». *Verhandlungen des Vereins für innere Medicine zu Berlin*, 4 (1884-1885), 74.

Mollard (*J.*). — De l'Adonis Vernalis comme médicament cardiaque. *L'enseignement médico-mutuel international*, 4 (1912), 947.

Mordagne. — Etude sur l'Adonis Vernalis. *Thèse doct. Pharm.* Paris (1885).

Muller-Cuntz. — Ueber Adonigen als Herzmittel. *Die Therapie der Gegenwart*, 63 (1922), 39.

Mutterer. — Zur behandlung von Herzkrankheiten mit Adonis Vernalis als Ersatz der sogenannten chronischen Digitalisthérapie. *Die Therapie der Gegenwart*, 45 (1904), 476-479.

Noorden. — Adonigen, ein neueres Herzmittel. *Münch. Med. Wochensch.*, 69 (1922), 745-746.

Oliver (*T.*). — Adonidine in the treatment of heart diseases. *The Lancet* 2 (1888), 1012-1013.

Pellizi. — L'adonis vernalis associato ecc. *Annali di Freniatria* (1895), 167.

Pic (*A.*). — Les médicaments diurétiques. *Rapports Congrès français Médecine*, Lyon (1911), 380.

Pitini (*A.*). — Avvelenamento per Adonis cupaniana. *Boll. trimest. osp. di Palermo*, 1 (1908), 63.

Plicque. — Les moyens diurétiques non médicamenteux et médicamenteux. *Le Bulletin Médical*, 27 (1913), 11-13.

Podwyssotzky (V.). — Ueber Adonis vernalis, ex Arch. der Pharm. (1889), 141-142.

Pouchet (*G.*). — Traité de Pharmacodynamie et de matière médicale, Paris (1907).

Rasetti (*G.*). — Note sur l'Adonidine. *C. R. Soc. Biol.*, 8e série, 1 (1884), 481-482.

Rasmussen (*A.-F.*). — Om Kolfeinet og Adonis verna is. *Hosp. Tid. Kjbench* (1888), 3 R., 1261 et 1285.

Rosenthaler (*L.*) et Abelmann (*A.*). — Verafhren zur Gewinnung eines thérapeutisch wirksamen Präparates aus Adoniskraut (Z. B. Herba Adonis vernalis L.). R. 53040, IV./30 h. einger 17.5.21, ausgel 12.6.24, Einspruch *bis* 12.8.24.

Rossi. — L'eccitabilita della corteccia cerebrale in rapporto alla nuova terapia dell' epilessia. *Rivista speriment.*, di Freniatria 24 (1898), 429-444.

Rusby (H.). — Adonis Drug. *Bull. Detroit*, 3 (1889), 361-364.

Sahli (H.). — Herzmittel und vasomotorenmittel. *Verhandlungen des 19 Kongresses fürinnere Medizin Berlin* (1901).

Schiedlowsky. — Wirkung des Adonidin auf das Auge. *St. Petersb. Opth. Ges.* (30 novembre 1906).

— Zur Wirkung des Adonidin aufs Auge. *Dissert. St. Petersb* (1907).

Schmidt (J.-M.). — The pharmacological action of Adonis Vernalis. *The Americ. Journ. of Pharmacy*, 92 (1920), 702-714.

Siergiejenko (M.). — Etude des effets de l'Adonis Vernalis. *Gaz. Lek. Warszawa*, 2e série, 8 (1888), 679-683 (en polonais).

— Action thérapeutique de l'Adonis Vernalis sur l'organisme de l'homme et des animaux. *Pam. Towarz Lek. Warazawa*, 84 (1888), 635-648 (en polonais).

Slovtzoff. — Sur l'action de l'Adonis Vernalis. *Russk. Vrach.*, 11 (1912), 1 et 1469 (en russe).

Tahara (Y.). — Adonigen, ein in adonis amurensis enthaltenes Glukosid. Berichte d. *Deut. chem. Ges.*, 24 (1891), 2579.

Trapani. — Sulla presenza dell' acido aconitico nell' Adonis aestivalis. *Arch. di. farm. et terap. Palermo*, 11 (1903), 104-107.

Traversa (G.). — Studio sperimentale e clinico sull' azione bio-

logica e terapeutica dell' Adonis Vernalis. *Giorn. Internaz. d. Scienze Med. Napoli*, n. série, 7 (1885), 640.

Treboux (O.). — Starkebildung aus Adonit un Blatte von Adonis Vernalis. *Ber. d. Deut Bot. Ges.*, 27 (1909), 428-430.

Vaquez. — Médicaments et médications cardiaques, Paris (1925), 113-114.

Vanderlinden. — Recherches microchimiques sur la présence des alcaloïdes et des glucosides dans la famille des Renonculacées. *Ann. Soc. Roy. Sciences médicales et natur. de Bruxelles*, 10 (1901), 1-50.

Wilcox (R.-W.). — Adonidin, a clinical study. *Internat. clinic. Philad.*, 14e série, 1 (1904), 14-17.

Wilson. — Preliminary note on adonidine. *Med. News. Philad.*, 48 (1886), 8-9.

8522. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 11-28